FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

n° 775

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Alain RENARD

Interne des Hôpitaux de Reims

Né le 27 septembre 1938 à Veyrac (Hte Vienne)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE L'ASSOCIATION D'UN DERIVE XANTHIQUE : L'ACEFYLLINATE DE PIPERAZINE ET D'UN DIURETIQUE SULFAMIDE : LE SEL DE POTASSIUM DE TECLOTHIAZIDE

Président, Mr. Cl. LAROCHE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Alain RENARD

Interne des Hôpitaux de Reims

Né le 27 septembre 1938 à Veyrac (Hte Vienne)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE L'ASSOCIATION D'UN DERIVE XANTHIQUE : L'ACEFYLLINATE DE PIPERAZINE ET D'UN DIURETIQUE SULFAMIDE : LE SEL DE POTASSIUM DE TECLOTHIAZIDE

Président, Mr. Cl. LAROCHE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e^

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques medicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme et à mes enfants,

Qu'ils trouvent ici toute l'expression de ma joie et de mon bonheur ; et en remerciement de l'aide que j'ai pu trouver auprès de ma femme au cours de mes études et de notre vie commune.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545818_0012

A ma Mère,

Qu'elle trouve l'expression de ma profonde reconnaissance pour tout ce qu'elle m'a apporté, au cours de ma marche vers l'âge adulte.

A mes beaux-parents,

Avec toute mon affection.

A ma soeur,

A toute ma famille,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Claude LAROCHE

Médecin des Hôpitaux de Paris,

Qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse. Q'il accepte ici toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur DUBOIS de MONTREYNAUD,

Maître de Conférence Agrégé,

Médecin des Hôpitaux.

Il nous a guidé de ses conseils au cours de cette thèse, après nous en avoir inspiré le sujet. Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur KOCHMAN

Médecin-Assistant des Hôpitaux.

Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude pour l'aide qu'il m'a apportée dans la constitution de cette thèse.

A mes Maîtres

Du Centre Hospitalier de Reims.

Pour tout ce qu'ils m'ont apporté au cours de mes études.

I N T R O D U C T I O N

Les diurétiques sont des corps destinés à augmenter l'excrétion urinaire, cette augmentation portant sur l'eau et éventuellement d'autres constituants physiologiques de l'urine.

Ces corps actuellement mieux connus et mieux adaptés à la physiologie rénale, sont de plus en plus employés dans le vaste cadre du traitement des surcharges hydriques de l'organisme. Mais pour qu'un corps doué de propriétés diurétiques soit applicable en thérapeutique, il doit posséder un certain nombre de propriétés définies par BOUTONNE dans sa thèse de Médecine soutenue à Lille en 1960.

- Facilité d'administration, donc par voie bucale.
- Efficacité réelle pour de nombreux malades, et dans un grand nombre de cas.
- Action constante, s'épuisant peu à brève échéance.
- Peu d'effets secondaires, directs par perturbation grave des constantes biologiques, ou indirects par leur toxicité propre sur le rein ou le foie.

Pour mieux comprendre la place de l'association du sel de Potassium de Téclothiazide et de l'Acéfyllinate de Pipérazine (DEPLEXANTIL), dans la thérapeutique actuelle, nous allons envisager plusieurs étapes successives.

Nous jetterons d'abord un rapide regard synthétique sur les différentes théories de la physiologie rénale, puis sur la classification des diurétiques réalisée par PITTS en 1950.

Ensuite, dans un second temps, nous présenterons les 25 observations cliniques et paracliniques des malades qui ont bénéficié de cette association médicamenteuse dans le service de Pneumophtisiologie du P. Ag. DUBOIS de MONTREYNAUD à REIMS. Chez ces malades, nous nous sommes plus spécialement attachés aux résultats de la thérapeutique sur l'état clinique, la diurèse et les enregistrements spirographiques.

Enfin, nous commenterons les résultats de l'emploi du produit avant d'essayer de porter une appréciation sur son efficacité.

PHYSIOLOGIE RENALE

Différentes théories permettent d'expliquer le mécanisme extrêmement complexe de l'élimination rénale. Et, à côté des théories classiques restant valables pour comprendre l'ensemble du fonctionnement rénal, d'autres théories laissent entrevoir le rôle particulier de chaque élément du néphron dans la réabsorption et l'excrétion des diverses substances.

Classiquement donc, 3 mécanismes successifs forment l'urine définitive :

- La filtration glomérulaire :

Celle-ci laisse passer tous les éléments du plasma dans l'ultrafiltrat glomérulaire, sauf les grosses molécules et en particulier les protéines. Cette filtration est très rapide, si on considère que 120 à 140 ml de filtrat sont formés par minute, pour un flux plasmatique rénal de 600 à 700 ml par minute.

- La réabsorption tubulaire :

Celle-ci porte sur 99 % de l'eau filtrée, la totalité du glucose et du potassium et une partie du sodium et des bicarbonates.

- Les fonctions d'élimination tubulaire :

Elles se décomposent en 2 grandes activités :

- Activité excrétoire portant sur les substances étrangères à l'organisme comme les antibiotiques et la phénol-sulfonephtaléine.

- Activité sécrétoire par les cellules de la portion distale du tubule, portant sur le potassium et sur certaines substances comme l'ion ammoniacal (NH_4) synthétisé in situ.

Actuellement, grâce à l'avènement de techniques récentes telles que les radio-isotopes, le microscope électronique, l'histochimie et les dosages hormonaux, on peut mieux comprendre le mécanisme complexe de ces éliminations que nous allons voir pour l'eau, le sodium et le potassium.

- L'Eau est filtrée au niveau du glomérule, mais 99 % de cet ultrafiltrat est réabsorbé selon 2 processus :
  - L'un obligatoire ou passif au niveau du tube proximal et sous la dépendance des ions qui quittent la lumière tubulaire, ce processus étant iso-osmotique et portant sur 80 % de l'eau filtrée.
  - L'autre facultatif ou actif et sous la dépendance de l'hormone anti-diurétique hypophysaire, se produisant au niveau du tube distal et du tube collecteur.

- Le Sodium pose quant à lui des problèmes beaucoup plus complexes, mais pourtant il est nécessaire de comprendre le mécanisme de ses mouvements au niveau du rein, pour mieux saisir l'action des divers diurétiques. Car, on peut dire que, chaque fois qu'on élimine 9 grammes de Chlorure de Sodium (Cl Na), on élimine en même temps un litre d'eau ; on conçoit alors aisément tout l'intérêt porté au blocage de sa réabsorption.

  En effet, si le Sodium est filtré en totalité par le glomérule, sa réabsorption est mixte :

  Active et massive (80 % de la quantité totale réabsorbée) au niveau du tube proximal, véritable pompe à sodium vers les espaces intertitiels péri-tubulaires, cette dernière entraînant, pour assurer l'isotonie des milieux, l'aspiration des autres anions et d'eau.

Modérée et relative au niveau du tube distal (20 % du total réabsorbé) où se produit l'échange des cathions Sodium Na et Hydrogène H. Ces ions Na sont réabsorbés et se combinent avec les ions bicabornatés CO_3H, tandis que les ions H libérés par l'hydratation du CO_2 cellulaire sous l'action de l'anhydrase carbonique, passent dans l'urine et l'acidifient.

Ces échanges sont sous la dépendance de facteurs nerveux tels que les systèmes sympathique et para-sympathique, et de facteurs hormonaux où la plupart des glandes endocrines sont impliquées. Ce sont, en fait, surtout l'aldostérone et l'hormone anti-diurétique hypophysaire :

- L'aldostérone lié aux variations de la volhémie et donc indirectement aux ions Na et K.
- L'Hormone anti-diurétique (H.A.D.) liée directement à la volhémie et agissant indirectement sur le sodium lié à l'eau, ceci par augmentation de la perméabilité à l'eau du tube distal et surtout du tube collecteur.

- Le Potassium, enfin, est comme l'a montré BERLINER, réabsorbé en totalité au niveau du tube proximal et de l'anse de Henlé. Le Potassium urinaire provient uniquement de l'échange actif, au niveau du tube distal, d'ions Potassium K, en compétition avec des ions Sodium Na, ces derniers étant eux-mêmes en compétition avec des ions Hydrogène H.

On voit donc tout l'intérêt que l'on peut porter en thérapeutique, aux possibilités de faire varier ce "pool" sodium. En effet, en empêchant sa réabsorption, on empêche celle de l'eau et donc la surcharge hydrique de l'organisme ; car chaque fois qu'on mobilise 9 grammes de chlorure de sodium, on mobilise un litre d'eau. On agit, en même temps, contre notre gré il est vrai, sur la Kaliémie.

LES DIURETIQUES

En principe, le mécanisme que nous avons rapidement esquissé précédemment et portant directement sur la réabsorption du sodium n'est pas le seul sur lequel on puisse agir en thérapeutique. En effet, si cette action directe sur le rein au niveau du glomérule ou du tubule est la plus importante aujourd'hui, il ne faut certes pas négliger les moyens extra-rénaux. Et, malgré leur polarité autre, sur les mécanismes régulateurs de la diurèse, ou par simple action mécanique sur la circulation sanguine et les liquides organiques, ils ont l'avantage d'avoir une activité diurétique plus douce et modérée, là où les diurétiques majeurs sont contre-indiqués par l'état du rein par exemple. Cette manière d'envisager la classification des diurétiques est, d'ailleurs, conforme à celle proposée par PITTS en 1950.

Voyons d'abord les DIURETIQUES A ACTION EXTRA-RENALE.
On peut les diviser en deux groupes :

1/ - Les diurétiques à action surtout mécanique comprenant :

- Les analeptiques cardio-vasculaires et les tonicardiaques qui agissent en augmentant le débit circulatoire, et par là, la filtration glomérulaire.
- Les substances visant à modifier les milieux liquides de l'organisme et là plusieurs méthodes sont possibles :
  = Apport hydrique peu minéralisé qui peut être réalisé par absorption d'eau de Vittel ou d'Evian par exemple.

= Restriction de l'apport sodique dans l'alimentation par l'emploi de régimes dessodés même sans aller jusqu'à celui de KEMPNER.

= Apport de colloïdes ou de protides plasmatiques.

- Nous ne ferons que citer les résines échangeuses de cathions, prises per os, mais qui sont assez peu employées.

2/ - Nous ne dirons qu'un mot du second groupe qui viserait le mécanisme régulateur de la diurèse lui-même, ce qui est en soi beaucoup plus séduisant, mais aussi beaucoup plus difficile à réaliser, étant donné le jeu extrêmement précis des mécanismes hormonaux. Bien sûr, les extraits thyroïdiens, l'oestradiol et les médicaments à action sympathique et parasympathique ont une action, mais celle-ci ne peut être considérée que comme adjuvante. Le seul intérêt de ce groupe subsiste dans l'action que l'on peut avoir sur l'activité de l'aldostérone, action que nous reverrons plus loin.

LES DIURETIQUES A ACTION RENALE sont certainement aujourd'hui les plus intéressants par l'intensité et la rapidité de leur action. Comme nous l'avons vu, divers secteurs du parenchyme rénal peuvent être intéressés, et c'est dans cette optique que nous allons les passer en revue.

1 - Au niveau du GLOMERULE : les BASES XANTHIQUES font le lien entre les deux types extra et intra-rénaux de diurétiques.

En effet si leur action majeure tient à l'amélioration du débit cardiaque, elles agissent également par vaso-dilatation des capillaires artériels du glomérule. Il faut souligner, en outre, les travaux de BETRAM qui, les injectant dans l'artère rénale du Chien, provoque chez lui une diurèse hydrosaline analogue à celle des autres diurétiques et semblant porter d'abord sur le Chlore. En fait, malgré leur action assez faible, elles gardent un intérêt dans le traitement d'entretien de l'insuffisance cardiaque, car elles sont douces et relativement peu toxiques.

2 - Au niveau de la PORTION PROXIMALE du TUBULE, il faut surtout noter l'action des diurétiques mercuriels et des benzothiazines.

Signalons toutefois les diurétiques osmotiques dont le plus connu est le Mannitol, qui agissent en introduisant un gradient de pression ionique dans l'élimination et par là, empêchent la réabsorption de l'eau.

Les diurétiques mercuriels, découverts par VOGL au cours de recherche sur les agents thérapeutiques anti-syphilitiques, sont beaucoup plus intéressants, même s'ils sont assez toxiques dans leur emploi répété pour le rein, et contre-indiqués chez les sujets porteurs de glomérulo-néphrite. En fait leur gros intérêt réside dans leur action intense (5 à 10 litres éliminés par 24 heures), rapide, même si elle est fugace. Aussi leur emploi est justifié dans les accès paroxystiques oedémateux des cardiaques, par exemple.

D'autre part, leur action, certe encore mal connue, est rénale pure, comme l'ont montré les travaux réalisés par GOVAERTS et portant sur les transplantations de rein chez le Chien. Cette activité s'explique par une inhibition de la réabsorption des ions Cl, entraînant celle de l'eau et, à un moindre degré, celle des cathions Na et K, mais pouvant parfois aller jusqu'à l'alcalose par hypochlorémie ; cette inhibition étant secondaire au blocage par le mercure des groupements sulfhydriles de la succino-deshydrogénase, enzyme existant au niveau des cellules tubulaires, ce qui revient à réaliser une discrète tubulo-néphrite d'origine toxique, mais réversible.

Aussi, les résultats obtenus avec ce groupement de diurétique sont-ils brillants, car rapides et intenses et c'est là leur intérêt, mais par contre assez transitoires malheureusement.

Les Benzothiadiazines, dont la chlorothiazide est le type fut mise au point en 1952, sont une classe qui s'est développée des dernières années par les nombreuses modifications

chimiques survenues sur les radicaux-type du groupe. Leur mode d'action est voisin des précédents, car ils agissent en inhibant la réabsorption active du sodium ; celle-ci est alors suivie, suivant le principe d'électro-neutralité urinaire, d'un arrêt de la réabsorption passive des anions, portant surtout sur le chlore. Leur action inhibitrice sur l'anhydrase carbonique est minime, voire nulle.

Il faut toutefois souligner, à leur désavantage, que la fuite potassique n'est pratiquement pas négligeable et nécessite souvent, sinon toujours, l'apport concomittant de dérivés potassiques. Pourtant, malgré cet inconvénient, les dérivés de cette série sont particulièrement intéressants pour plusieurs raisons :

- leur très faible toxicité,
- leur facilité d'emploi, par voie bucale,
- leur bonne tolérance,
- leur remarquable efficacité, dans des indications correctes, amenant une diurèse abondante, portant sur l'eau, mais aussi et surtout sur le sodium.

Pourtant cette activité est malheureusement limitée ; l'effet diurétique pour un produit donné, atteint un maximum qui ne saurait être dépassé, même si on augmente les doses du produit considéré. D'où l'intérêt que l'on doit porter à l'association, en thérapeutique, de plusieurs diurétiques qui peut inhiber la réabsorption sodique, en augmentant davantage la diurèse.

3 - Plus avant dans le tubule, la PORTION DISTALE est le siège d'importants échanges qui sont le résultat du travail actif qui se produit dans les cellules, sous l'action de stimulations nerveuses et hormonales.

Actifs sur cette portion du tubule, on a isolé trois groupes de composés :

- les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique,
- les inhibiteurs de l'aldostérone,
- le Triamtérène .

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, essentiellement représentés par l'acétazolamide, présentent le gros intérêt thérapeutique, d'agir avec rapidité, partout où il y a cette anhydrase, et en particulier au niveau du poumon et du rein.

Le rôle essentiel de cette enzyme est de faciliter l'élimination du gaz carbonique CO_2, en catalysant l'hydratation de celui-ci en acide carbonique CO_3H_2 et vice-versa, suivant le lieu de l'organisme. On va ainsi assiter, sous son influence, à la libération de CO_2 au niveau du poumon, et de CO_3H_2, par ailleurs réabsorbé, au niveau du rein. Tout ce mécanisme se passant suivant la réaction :

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons CO_3H_2 \rightleftharpoons CO_3H \quad + H$$

Sous l'influence de l'acétazolamide, on observera, au niveau du rein, une inhibition de l'hydratation de CO_2 et de la libération d'ion H. De là découle la diminution de l'échange ion Na -- ion H par manque d'ion H; Les ions Na sont alors massivement éliminés, de même que les ions K qui n'entrent plus en compétition. En outre, les bicarbonates ne sont pas réabsorbés.

Malgré cette satisfaction théorique d'emploi et leur assez faible toxicité il existe un certain nombre d'ennuis inhérents à leur emploi : Epuisement rapide de leur action, risque d'acidose sanguine et fuite potassique.

Les inhibiteurs de l'Aldostérone sont de deux types :

- Inhibiteurs de la synthèse, tel de SU 4885, non employé en thérapeutique,
- Inhibiteurs de l'Aldostérone directement surtout, qui agissent par action compétitive au niveau du tubule rénal, dont le type est les Spirolactones.

Ces corps n'agissent, en fait qu'en présence d'un excès d'aldostérone ; donc surtout dans les oedèmes cirrhotiques, cardiaques ou néphrotiques, où l'hyperaldostéronisme est le plus marqué. Ils agissent en augmentant l'excrétion sodique, tout en diminuant la fuite des ions K, H ou NH_4. Mais ils ne modifient ni l'excrétion urinaire d'aldostérone tout en inversant son action, ni la filtration glomérulaire, ni le flux plasmatique rénal. Enfin, ils sont sans action anti-cortisonique.

Ainsi l'avantage de ces produits réside dans le fait que, sans régime particulier, ils provoquent une diurèse importante, tout en régularisant l'équilibre potassique à la différence des précédents, et ceci, tant que persiste un hyper-aldostéronisme.

Le Triamtérène enfin, sans analogie pharmacologique avec les précédents, a une action tout à fait particulière. Il favorise la fuite hydro-sodée, tout en régularisant la taux du potassium. En outre, il potentialise aussi l'action dés autres diurétiques. Mais il agit sans aucun caractère compétitif avec l'aldostérone, ni effet inhibiteur sur l'anhdrase carbonique. Il est donc un diurétique particulièrement intéressant, mais dont l'emploi n'est possible qu'avec précaution, étant donnée sa nature et sa puissance.

On voit donc que les différentes familles de diurétiques proposés, n'agissent pas toutes au même niveau du rein. Ainsi :

- Les dérivés xanthiques ont une action glomérulaire en augmentant le flux rénal, essentiellement ; mais agissent aussi sur le tubule.
- Les composés mercuriels inhibent, au niveau du tube proximal, et en premier, la réabsorption du chlore, surtout en milieu acide.
- Les Thiazidiques agissent là aussi, quel que soit le milieu, en s'opposant à la réabsorption du chlore et du sodium.
- L'Acétazolamide, au niveau du tube distal, empêche l'action de l'anhydrase carbonique.
- Les Spirolactones, enfin, sont compétitives de l'aldostérone dans la même portion du tubule.

On conçoit alors le gros intérêt que peut présenter l'association judicieuse de plusieurs composés diurétiques, dont le mode ou le lieu d'action est différent. Ainsi, l'association thiazidique-Spirolactone dans les oedèmes mixtes. Ou encore, et ce sera notre propos, l'association d'un diurétique sulfamidé (le sel de Potassium du Teclothiazide) et d'un dérivé xanthique d'action mécanique cardio-rénale (L'Acéfyllinate de pipérazine).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Nous savons, par expérience, que l'association de plusieurs composés diurétiques dont le mode ou le lieu d'action est différent, amène une addition, voire une potentialisation de leurs effets respectifs. C'est ce qui a guidé la réalisation de l'association du "sel de potassium de téclothiazide" avec "l'acéfyllinate de pipérazine" (DEPLEXANTIL).

Le TECLOTHIAZIDE est un diurétique sulfamidé, et donc, comme nous l'avons vu, il agit sur le tubule proximal, en diminuant la réabsorption du chlore et du sodium et, secondairement, celle de l'eau, tout en n'ayant qu'une action inhibitrice minime vis-à-vis de l'anhydrase carbonique. Etant donné la fuite potassique habituelle consécutive à cette famille diurétique, sa présence sous forme de sel de potassium semble pouvoir être utile.

L'ACEFYLLINATE de PIPERAZINE est, par contre, un dérivé xanthique et a donc une action mixte :

- Activité diurétique indirecte par action vasculaire en augmentant l'ultrafiltration glomérulaire secondaire, d'abord à une stimulation du myocarde et par là du débit cardio-rénal et, d'autre part à une vaso-dilatation de l'artériole afférente glomérulaire.
- Activité diurétique directe mineure par diminution de la réabsorption tubulaire des électrolytes et de l'eau.

Il faut rappeler enfin ses propriétés coronaro et bronchodilatatrices.

L'étude pharmacologique a été réalisée par le Professeur SIMONNET à l'Ecole Vétérinaire de MAISON-ALOFRT.

Elle a porté sur l'action comparative de la diurèse pour les deux composés utilisés séparément, puis en association. L'expérimentation a été pratiquée chez le rat WISTAR mâle soumis à une surcharge hydro-saline, selon la technique de BURN, modifiée par LIPSCHITZ, le diurétique de référence étant l'Hydrochlorothiazide.

Avec le téclothiazide, les constatations ont été les suivantes :

- La diurèse hydrique, mesurée en fonction de la dose de diurétique augmente plus rapidement avec le téclothiazide, qu'avec le diurétique de référence, et, au maximum d'activité, l'élimination de la surcharge hydrique est de 112 % pourle téclothiazide, au lieu de 78 % pour l'hydrochlorothiazide. De même, pour entraîner une diurèse égale à 50 % de la surcharge hydrique, le téclothiazide agit à dose trois fois moindre : 0,9 mg/kg au lieu de 2,5 mg/kg.

  L'élimination sodique subit sensiblement les mêmes variations avec un léger avantage pour la téclothiazide.

  L'élimination potassique, par contre, est plus faible avec le téclothiazide, tant en valeur absolue qu'en fonction du rapport d'élimination Na/K, ce dernier s'accroissant même avec l'augmentation des doses pondérales.

Pour l'acéfyllinate de pipérazine, le pouvoir diurétique reste naturellement faible,mais toutefois non négligeable, par rapport aux diurétiques sulfamidés ou mercuriels. Et, placés dans les mêmes conditions expérimentales, les rats ont vu leur maximum d'élimination s'établir à 25 % de la surcharge hydrique. Cette élimination électrolytique (Na,K,Cl) étant parallèle à l'élimination hydrique.

L'association de ces deux éléments a été étudiée toujours chez le Rat selon deux modalités :

D'abord, action à doses croissantes d'acéfyllinate de pipérazine associé à une même dose de Téclothiazide (0,625 mg/kg).

On constate que l'augmentation de la diurèse est supérieure à celle obtenue par simple addition des diurèses relatives aux deux produits utilisés séparément ; on a donc une potentialisation des effets. Cette synergie existant, d'ailleurs, tant pour la diurèse hydrique qu'électrolytique.

Puis, action de doses croissantes d'acéfyllinate de pipérazine, associées à des doses croissantes de téclothiazide : On constate une diurèse hydrique plus importante que la somme arithmétique de celles liées à chacun des constituants. Cette potentialisation joue également sur l'élimination du chlore, la fuite sodique et potassique restant plus modérée.

Une étude analogue a été pratiquée chez le Chien, maintenu en rétention hydro-sodée selon la méthode de PITTS. Les résultats sont comparables, avec toutefois une conservation de l'équilibre électrolytique plasmatique ; la natrémie restant stable (du fait de surcharge sodée constante), la kaliémie ne baissant que très légèrement et, du reste, à titre transitoire.

De plus, la mesure des clearences rénales, toujours chez le Chien, a montré que, malgré la présence du dérivé xanthique, la filtration glomérulaire n'était pas ou pratiquement pas modifiée dans les conditions de l'expérimentation. Par conséquent, l'augmentation de l'élimination hydro-saline constatée peut être attribuée essentiellement à une importante diminution de la réabsorption tubulaire. Et, cela confirme les données les plus récentes concernant le mode d'action des xanthiques ; comme les thiazidiques, ils agissent aussi au niveau du tube proximal et n'influencent la filtration glomérulaire que lorsque celle-ci est diminuée.

En conclusion, il est donc logique de penser, devant la hausse de la diurèse, que leurs effets, loin d'être compétitifs, sont potentialisés. On admettra alors que le téclothiazide et l'acéfyllinate de pipérazine bloquent soit des mécanismes différents, soit le même mécanisme de la réabsorption tubulaire, mais à des stades différents.

Il faut signaler que, dans le cadre de l'étude complète de la pharmacologie générale, plusieurs éléments se sont dégagés :

Le téclothiazide, comme les autres sulfamides diurétiques, n'a aucun effet sur le rythme et l'amplitude respiratoire. De même, il n'a aucune action directe sur les systèmes cardio-vasculaire et neuro-végétatif.

L'acéfyllinate de pipérazine, par contre, est un stimulant du système nerveux central et un analeptique respiratoire. En outre, il stimule le myocarde et, par là, le débit cardio-rénal, sans modification de la tension artérielle. Par son action sur les fibres lisses, enfin, il dilate les artères périphériques et les coronaires.

Après cette étude pharmacologique plus spécialement centrée sur son activité diurétique, nous envisagerons le DEPLEXANTIL sous l'angle de la toxicologie.

L'étude a été menée, d'une manière identique à la précédente en considérant d'abord isolément, puis en association, les différents éléments constitutifs du DEPLEXANTIL.

Le téclothiazide à doses massives (10 g/kg) n'a entraîné aucune mortalité immédiate ou différée chez le Rat en expérience. De même, à doses répétées journalières (500 mg/kg pendant 75 jours) aucune altération n'a pu être constatée, sur les plans hématologique et anatomo-pathologique.

L'acéfyllinate de pipérazine à fortes doses (200, 400, 800 mg/kg) n'a amené aucune manifestation anormale chez le Rat, sinon un léger ralentissement de la courbe pondérale, qui revient à la normale dès l'arrêt du traitement.

L'association des deux substances entraîne des effets analogues à ceux de l'acéfyllinate de pipérazine employé seul. On n'a relevé aucun signe particulier d'intoxication après la prise de doses énormes de produit chez le Rat pendant 15 jours (Téclothiazide 200 mg/kg, Acéfyllinate 800 mg/kg).

Du point de vue de la tolérance au produit, enfin, l'innocuité des dragées utilisées en Clinique humaine est manifeste après études successives menées chez le Rat, le Chien et le

Cobaye. On n'a observé aucune manifestation pathologique particulière, mise à part une perte de poids consécutive à la déplétion hydrique, perte compensée à l'arrêt du traitement. Ceci, après administration d'une dragée par jour pendant 20 jours à des rats de 200 grammes et à des cobayes de 400 grammes, ou encore de deux dragées par jour pendant 8 jours à des chiens de 5 kilos. Il faut noter que comparativement avec l'emploi en Clinique Humaine, ces doses sont considérables.

En conclusion de cette étude, il ressort que le DEPLEXANTIL, association médicamenteuse sans effet toxique, entraîne des effets diurétiques supérieurs à la somme des effets diurétiques inhérents à chacun des constituants pris isolément. Cette diurèse portant surtout sur l'eau, le chlore et le sodium, restant beaucoup plus discrète pour le potassium. Ainsi, on retiendra l'intérêt diurétique de cette synergie médicamenteuse, sans négliger pour autant les caractères pharmacologiques propres au dérivé xanthique dans les domaines cardio-vasculaire et pulmonaire.

PRESENTATION

Le DEPLEXANTIL, en fin, se présente sous forme de dragées. Chaque dragée renfermant 0,055 gramme de sel monopotassique de téclothiazide et 0,200 gramme d'acéfyllinate de pipérazine. L'excipient entourant le principe actif étant à base de lactose, d'amidon, de gélatine et de gomme arabique.

ETUDE CLINIQUE

Notre étude clinique du DEPLEXANTIL a porté sur 29 malades atteints d'affections respiratoires variées, associées pour certains d'entre eux à des manifestations extra-pulmonaires.

Etant donné la nature du service (Pneumo-Phtisiologie),nous nous sommes efforcés, en dehors de la simple étude clinique, d'envisager les modifications objectives de la fonction respiratoire, par la spirographie.

Du point de vue du contrôle biologique, nous avons vérifié le ionogramme sanguin avant et après traitement seulement chez 6 malades pris au hasard, ceci, en tenant compte des travaux faits dans ce sens dans le service du Professeur Agrégé PERRIN de Lyon, qui montrent la remarquable stabilité des taux sanguins de chlore, de sodium et de potassium au cours du traitement par le DEPLEXANTIL.

Nous tenons; enfin, à remercier ici, le Docteur KOCHMAN assistant du service, pour l'aide précieuse apportée à l'étude de ces malades au cours de leur hospitalisation.

En fait, parmi ces 29 malades à qui nous avions donné du DEPLEXANTIL, nous avons exclu, a priori, 3 sujets chez qui, aucun résultat intéressant ne pouvait être espéré. Ces 3 malades étaient d'ailleurs les suivants :

A - Mr.LE... , 44 ans :

Ce malade était atteint d'une périartérite noueuse, et l'évolution fatale a interrompu précocément l'étude.

B - Mme GA..., 83 ans :

Cette dame était atteinte d'une tuberculose pulmonaire torpide et surtout d'une grosse insuffisance cardiaque. Ayant mal supporté l'ensemble de la thérapeutique, elle ne laissait porter aucun jugement valable.

C - Mme MA..., 67 ans :

Cette dame avait une maladiepolykystique du poumon, compliquée d'une grosse insuffisance cardiaque droite. L'évolution fatale de son affection survenue très rapidement après le début du traitement ne nous a pas laissé le temps de juger le produit considéré.

Nous avons enfin exclu un autre malade présentant une tuberculose pulmonaire avec des manifestations emphysémateuses associées, malade qui, sous traitement, s'est, semble-t-il notablement amélioré, mais qui ne présentait pas de garantie suffisante d'observation, la cure étant suivie de manière ambulatoire.

C'est pourquoi notre étude s'est finalement limitée aux observations de 25 malades. Parmi ceux-ci on relève :

- 22 insuffisants respiratoires chroniques présentant des troubles de la ventilation de façon permanente,
- 2 malades asthmatiques ne présentant qu'une gêne respiratoire modeste en dehors des crises paroxystiques.
- 1 malade atteint d'une néoplasie pulmonaire entraînant un syndrome de compression médiastinale à type d'oedème en pélerine, mais sans troubles dyspnéiques majeurs.

On peut encore classer les observations de ces malades en plusieurs groupes, et c'est la présentation que nous adopterons :

a - 8 emphysémateux,

b - 7 asthmatiques présentant, outre des crises de dyspnée paroxystique, un fond d'insuffisance respiratoire,

- 2 asthmatiques ne présentant qu'une gêne respiratoire modérée en dehors de leur crise dyspnéique paroxystique,

- 1 malade associant asthme et emphysème,

c - 3 bronchiteux chroniques,
  - 2 malades bronchiteux chroniques avec une note emphysémateuse surajoutée,

d - 1 malade porteur d'une néoplasie pulmonaire entraînant un syndrome de compression médiastinale, sans trouble dyspnéique majeur,

e - 1 malade présentant une insuffisance ventriculaire gauche entraînant une hypertension de la petite circulation.

Nous avons également envisagé le problème posé par ces malades, sous l'angle du retentissement cardiaque de leur insuffisance pulmonaire. De là, se dégagent les observations de 7 malades ainsi réparties :

- 5 insuffisances ventriculaires droites secondaires à une insuffisance pulmonaire,
- 1 insuffisance cardiaque globale secondaire à une insuffisance cardiaque droite,
- 1 insuffisance ventriculaire gauche secondaire à une atteinte valvaire.

Pour les observations envisagées, nous avons toujours employé lemême schéma de présentation, dans un esprit de plus grande clarté. Ce schéma comprend :

1 - l'histoire de la maladie rappelée en quelques mots ;

2 - l'observation clinique à l'entrée dans le service avec le diagnostic probable ;

3 - le traitement institué, en précisant la date d'introduction et la dose d'administration du DEPLEXANTIL, ainsi que les associations médicamenteuses conjointement employées ;

4 - les examens complémentaires et, en particulier, l'étude spirographique pratiquée avant et après le traitement, dans la mesure où le malade pouvait la supporter. En outre, un cliché thoracique, un électro-cardiogramme et, pour certains malades pris au hasard, un ionogramme sanguin complétaient ce bilan ;

5 - l'évolution de la maladie étudiée cliniquement, en fonction de la diurèse et des examens spirographiques ;

6 - une appréciation sur l'emploi du DEPLEXANTIL.

- Observation n° 1 - Mr Ba..., 64 ans :

Monsieur Ba... présente des infections respiratoires à répétition et des crises de dyspnée asthmatiforme, depuis 1956.

Par ailleurs, on note un emphysème interdisant tout effort.

A l'entrée on note :

Une insuffisance respiratoire marquée avec tous ses signes, ainsi qu'une défaillance cardiaque gauche, le tout évoquant une poussée de défaillance cardio-vasculaire sur un fond de sclérose pulmonaire.

On institue alors le traitement suivant :

- Cédilanide XXXX gouttes,
- Camphophylline I.M.,
- Triamcilone : 6 comprimés par jour,
- Acétazolamide.

Au 29ème jour de son hospitalisation, après avoir diminué progressivement la corticothérapie à 4 comprimés par jour, on substitue l'Acétazolamide par le DEPLEXANTIL en cure continue à raison de 3 comprimés par jour pendant 8 jours en gardant l'association avec le Triamcicolone.

Les examens complémentaires pratiqués ont montré :

- Des tests allergiques négatifs,
- Du point de vue électro-cardiographique, une hypertrophie ventriculaire gauche avec ischémie antérieure associée,
- A la radiographie thoracique, les images pulmonaires étaient normales, et on voyait une hypertrophie ventriculaire gauche,
- Les examens biologiques étaient normaux,
- Les spirographies pratiquées avant et après traitement, donnaient les résultats :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.300	2.000	2.800
Vol. Exp. Max./seconde	2.260	550	900
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	68 %	27 %	32 %
Durée Expiratoire totale	15 sec	12 sec	15 sec
Indice spirographique	70	37	52
Volume résiduel	1.620	2.270	2.700
Capacité totale observée	4.930	4.270	5.500
Rapport V.R./C.V. en %	33 %	52 %	49 %
Vol. Insp. Max. par Seconde		1.050	1.450
Rapport V.I.M.S./C.V.		52 %	52 %

L'évolution de la maladie sous traitement s'est déroulée comme suit :

- Cliniquement :
  - Disparition de la dyspnée de décubitus et amélioration de la dyspnée d'effort.
  - Persistance d'une hépatomégalie, mais disparition des oedèmes des membres inférieurs à titre permanent.
- La diurèse : est passée de 750 cc à 1.250 cc après emploi du DEPLEXANTIL.
- La spirographie mettait en évidence :

  Une amélioration des chiffres obtenus pour la capacité vitale et l'indice spirographique qui passait de 37 à 52.

Comme appréciation de l'utilisation du produit :

- La tolérance a été bonne.
- Les résultats immédiats ont été favorables et l'amélioration observée s'est poursuivie ultérieurement.
- Il faut toutefois signaler le rôle indéniable des tonicardiaques et de la corticothérapie.
- A titre de comparaison, les effets diurétiques ont été analogues à ceux obtenus avec l'acétazolamide, mais l'efficacité respiratoire a été supérieure.

En somme : le résultat est bon dans ce syndrome d'insuffisance respiratoire de type obstructif, associé à une insuffisance cardiaque gauche.

oOo

- Observation N° 2 - Mr Deb..., 58 ans :

Monsieur Deb... présente un épisode grippal traînant avec une température à 38° et une gêne respiratoire progressive.

A l'entrée, on note :

Une pneumopathie aigüe de la base droite avec des râles crépitants, une température élevée et une dyspnée d'effort et de décubitus. Donc,on portait le diagnostic de surinfection bronchique chez un insuffisant respiratoire.

On instituait alors le traitement suivant :

- Antibiothérapie,
- Aminophylline.

Au 10ème jour de l'affection, on introduisait le DEPLEXANTIL à raison de 3 comprimés par jour pendant 10 jours.

Les examens complémentaires pratiqués ont montré :

- Des tests allergiques négatifs.
- Un élecardiogramme sensiblement normal.
- Une radiographie thoracique présentait une image d'infiltration bronchique assez évocatrice d'une dilatation bronchique sous-jacente.
- Une numération-formule globulaire révèlait une hyperleucocytose modérée.
- Les spirographies pratiquées avant et après donnaient les résultats suivants :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.550	3.950	4.325
Vol. Exp. Max./Seconde	2.630	1.875	2.356
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	74 %	47,5 %	54,5 %
Durée Expiratoire totale	15 sec	14 sec	15 sec
Indice spirographique	76	71	81

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Volume résiduel	1.520	2.440	1.645
Capacité totale observée	5.070	6.390	5.970
Rapport V.R./C.V. en %	30 %	38,1 %	27,5 %
Vol. Insp. Max. par Seconde		2.500	2.300
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		63,25 %	53 %

L'évolution de la maladie après traitement s'est poursuivie comme suit :

- Cliniquement :
  - Amélioration nette des phénomènes dyspnéiques,
  - Disparition des petits phénomènes de surcharge ventriculaire droite.
- La diurèse est passée de 1.200 à 1.800 cc par jour.
- Radiologiquement disparition presque totale de l'infiltrat bronchique.
- Biologiquement disparition de la leucocytose sanguine.
- L'examen spirographique montrait une amélioration de la capacité vitale avec augmentation de l'indice spirographique.

Les résultats des essais cliniques sont alors :

- Une bonne tolérance du produit ;
- L'amélioration a été manifeste, tant cliniquement que sur les examens para-cliniques ; il faut noter toutefois le rôle certain des antibiotiques sur le facteur infectieux.

En somme : le résultat est bon, et peut le rester, sous réserve de complications ultérieures liées à la surinfection de la dilatation bronchique.

oOo

- Observation N° 3 - Mr Del..., 73 ans :

Monsieur Del... présente une sclérose pulmonaire cicatricielle peut-être secondaire à une tuberculose ancienne passée

inaperçue et amenant une dyspnée très importante survenant à l'effort pour la moindre mobilisation, et persistant au repos. Cet état s'accompagne d'une expectoration difficile exacerbant l'état de décompensation respiratoire survenu à l'occasion d'un épisode de type grippal.

A l'entrée, on note :

Une dyspnée d'effort et de décubitus continue, avec à l'auscultation, une respiration rude avec abolition du murmure vésiculaire. On portait alors le diagnostic de sclérose pulmonaire avec emphysème et fibrose entraînant une désaturation des gaz du sang.

On institue alors le traitement suivant :

- Antibiothérapie,
- Théophylline.

Au 7ème jour, on introduit le DEPLEXANTIL à la dose de 3 comprimés par jour en cure continue pendant 10 jours, associé à la théophylline.

Les examens complémentaires ont donné les résultats suivants :

- Des tests allergiques négatifs ;
- Un électro-cardiogramme révélant un bloc de branche droit incomplet ;
- Un cliché pulmonaire montrait un thorax hyperclair avec des petits nodules discrets dans les 2 champs pulmonaires, mais sans image en foyer ;
- La leucocytose sanguine était discrète ;
- Les examens spirographiques étaient les suivants :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.200	2.300	2.650
Vol.Exp.Max./seconde	2.190	600	675
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	68,5 %	26 %	25,5 %
Durée Expiratoire totale	15 sec	11 sec	15 sec
Indice spirographique	68	40	47

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Volume résiduel	1.650	1.600	2.525
Capacité totale observée	4.850	3.900	5.175
Rapport V.R./C.T. en %	34 %	41 %	48,75 %
Vol. Insp. Max. par Seconde		2.200	1.925
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		95,5%	72,75 %

L'évolution de la maladie sous traitement a été assez favorable :

- Cliniquement :
  Amélioration de la dyspnée, mais sans modification des signes auscultatoires.
- La diurèse est passée de 1.000 à 1.500 cc par jour.
- Biologiquement la numération globulaire était normale, ainsi que le ionogramme.
- La spirographie montrait une certaine amélioration de l'insuffisance respiratoire avec passage de l'indice spirographique de 40 à 47, au lieu, il est vrai de 68 - mais persistance d'un gros emphysème avec une capacité vitale très diminuée à 2.650 au lieu de 2.300 avant traitement, pour un chiffre théorique de 3.200.
- L'étude des gaz du sang donnait une certaine resaturation avec diminution de l'hypocapnie.

Les résultats du traitement enfin sont satisfaisants avec :

- Une bonne tolérance du produit,
- Une certaine amélioration des signes subjectifs et une augmentation de la capacité vitale, se poursuivant à l'arrêt du produit.

En somme : Syndrome d'insuffisance respiratoire de type obstructif ayant été amélioré par l'emploi du produit.

oOo

- Observation N° 4 - Mr Des..., 75 ans :

Monsieur Des..., gazé en 1916 présente une insuffisance respiratoire de constitution progressive. Par ailleurs, s'est constitué un pneumothorax spontané en 1963. Actuellement, ce monsieur se présente comme un emphysémateux avec une dyspnée d'effort et de décubitus allant en s'exacerbant depuis quelques mois.

A l'entrée, on notait :

Une dyspnée d'effort importante avec dyspnée de décubitus modérée, avec à l'auscultation des râles crépitants dans les 2 champs pulmonaires. On pensait alors à un emphysème important entraînant une défaillance cardio-respiratoire débutant chez un sujet de 75 ans.

On instituait le traitement suivant :

- Pénicilline,
- Camphophylline et Inophylline sédative,
- Acétazolamide pendant 25 jours.

Puis au 25ème jour, on remplaçait l'Acétazolamide par le DEPLEXANTIL à raison de 3 comprimés par jour en cure continue pendant 10 jours, en gardant les dérivés de la Théophylline.

Les examens complémentaires ont montré les résultats suivants :

- Les tests allergiques étaient négatifs.
- La numération globulaire : une anémie à 2.400.000 globules rouges.
- La radiographie pulmonaire était normale.
- Un électro-cardiogramme était normal.
- Du point de vue spirographique, on avait les résultats suivants :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.280	3.100	3.450
Vol. Exp. Max./Seconde	2.250	1.000	1.100
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	68 %	32 %	32 %
Durée expiratoire totale	15 sec	14 sec	15 sec
Indice spirographique	69	55	60

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Volume résiduel	1.700	1.600	1.650
Capacité totale	4.980	5.725	5.075
Rapport V.R./C.T. en %	34 %	46 %	32 %
Vol. Insp. Max. par Seconde		1.700	1.725
Rapport V.I.M.S./C.V.		50 %	50 %

L'évolution de la maladie a été suivie :

- Cliniquement :
  - Amélioration de la dyspnée de décubitus et disparition des râles crépitants à l'auscultation pulmonaire.
  - Diminution de la dyspnée d'effort.
- La diurèse est passée de 1.000 à 1.500 cc par jour.
- Biologiquement, l'anémie s'est un peu réparée, mais persiste avec 3.600.000 G.R.
- La radiographie pulmonaire reste normale.
- Amélioration des tracés spirographiques enfin.

Les résultats du traitement sont donc favorables avec :

- Une bonne tolérance du produit administré,
- Une nette amélioration des signes subjectifs et une disparition des phénomènes congestifs, cette amélioration se poursuivant, malgré l'arrêt du traitement.

Il faut toutefois signaler le rôle vraisemblable de la Théophylline associée.

En somme : sujet atteint d'insuffisance respiratoire progressive avec retentissement cardiaque, assez nettement amélioré par le DEPLEXANTIL, dont l'emploi semble avoir donné des résultats plus favorables que l'Acétazolamide.

oOo

- Observation n° 5 - Mme Lem..., 72 ans :

Mme Lem... présente une insuffisance cardiaque légère avec mauvais état veineux de ses jambes, entraînant un oedème local.

A l'entrée on note :

Une défaillance cardiaque ventriculaire droite se traduisant par des oedèmes des membres inférieurs, une hépatomégalie et un souffle systolique de pointe. L'auscultation pulmonaire laissait entendre quelques râles de stase et une expiration un peu prolongée. Donc, on pouvait porter le diagnostic de myocardite sénile avec emphysème.

On mettait alors la malade à un traitement comprenant :

- Célidanide,
- Chlorothiazide.

On introduisait le DEPLEXANTIL en remplacement de la Chlorothiazide le 7ème jour à raison de 3 comprimés par jour en cure continue pendant 5 jours, associée à XXXX goutres de Cédilanide.

Les résultats des examens complémentaires étaient les suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- Electro-cardiogramme normal.
- Radiographie pulmonaire normale.
- La spirographie pratiquée avant l'emploi du DEPLEXANTIL était suivante :

	Valeurs théoriques	Avant
Capacité vitale	2.400	2.550
Vol. Exp. Max./seconde	1.625	1.700
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	68 %	66 %
Durée expiratoire totale	15 sec	15 sec
Indice spirographique	55	57
Volume résiduel	1.094	2.020
Capacité totale observée	3.594	4.570
Rapport V.R./C.V. en %		44 %
Vol. Insp. Max. par seconde		1.750
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		68 %

Les résultats de l'essai clinique ont été défavorables, car l'administration du produit a donné lieu à des troubles d'intolérance à type de diarrhées et de vomissements obligeant à l'arrêt du traitement, les résultats immédiats étant nuls.

Donc, échec du produit dû à son intolérance par la malade.

oOo

- Observation n° 6 - Mr Man..., 46 ans :

Monsieur Man... est un emphysémateux de longue date, suivi par la consultation du service. Il avait subi une segmentectomie à l'occasion de la découverte d'une image ronde dont l'examen histologique confirmait la nature de tuberculome. Il présentait, par ailleurs, une image vraisemblablement bulleuse sur un cliché pulmonaire.

A l'entrée on notait :

- Une dyspnée permanente modérée sans phénomène paroxystique, mais rendant difficile tout effort physique, même modéré,
- L'auscultation pulmonaire était normale.

On portait alors le diagnostic d'emphysème et on mettait d'emblée ce Monsieur à 3 comprimés de DEPLEXANTIL par jour en cure continue pendant 15 jours.

Les examens complémentaires étaient les suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- Electro-cardiogramme normal.
- Examens biologiques normaux.
- A la radiographie pulmonaire : hyperclarté des 2 champs pulmonaires, avec horizontalité des côtes et image bulleuse possible dans le champ gauche.
- Du point de vue spirographique :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.650	3.025	3.325
Vol. Exp. Max. par sec.	2.810	1.050	750

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	77 %	34,5 %	22,50 %
Durée Expiratoire totale	15 sec	15 sec	15 sec
Indice spirographique	79	55	55
Volume résiduel	1.150	1.800	1.900
Capacité totale observée	4.800	4.825	5.225
Rapport V.R./C.V. en %	24 %	37 %	36,5 %
Vol. Ins. Max. par Sec.		1.700	1.400
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		56 %	42,15 %

L'évolution de la maladie s'est présentée comme suit :

- Cliniquement :
  - Amélioration des phénomènes dyspnéiques d'effort, avec persistance d'une auscultation pulmonaire normale.
- Biologiquement, le ionogramme était normal, après traitement, (Na : 141 - Cl : 98 - K : 4,1)
- La diurèse est passée de 1.250 à 2.000 cc par jour.
  - Mais persistance des troubles objectifs de la spirographie.

Les résultats du traitement sont alors :

- Une bonne tolérance du produit par le sujet.
- Une amélioration des signes subjectifs à type de dypnée d'effort, mais sans modifications des signes objectifs. Par contre, les résultats à distance sont nuls.

En somme : Effet diurétique indéniable, mais sans modification des épreuves spirométriques, ni de l'état respiratoire de ce sujet emphysémateux.

oOo

- Observation n° 7 - M. Pac..., 40 ans :

Monsieur Pac..., peintre en bâtiment, présente depuis 3 ans; un emphysème avec fibrose réactionnelle entraînant une désaturation sanguine. Mais, depuis peu, à l'occasion d'une surinfection grippale, s'est installée une décompensation respiratoire.

A l'entrée :

Le malade présente une dyspnée de décubitus, accompagnée à l'auscultation pulmonaire, de râles sous-crépitants dans les 2 champs pulmonaires, mais sans aucun signe en foyer.

On envisageait alors le diagnostic de décompensation respiratoire chez un insuffisant respiratoire chronique.

On le mettait alors au traitement suivant :

- Antibiothérapie,
- Corticothérapie (20 mg par jour).

Et on introduisait le DEPLEXANTIL d'emblée à raison de 3 comprimés par jour pendant 10 jours en cure continue.

Les résultats des examens complémentaires étaient les suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- Electro-cardiogramme normal.
- Ionogramme normal, de même que la numération sanguine.
- La radiographie pulmonaire montrait une accentuation des travées broncho-vasculaires, avec comblement du cul-de-sac pleural gauche. Par ailleurs, on notait une hyperclarté des bases.
- Les examens spirographiques enfin donnaient les résultats suivants :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.750	1.800	2.350
Vol. Exp. Max./seconde	2.870	550	600
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	76,5 %	30,5 %	25,5 %
Durée Exp. totale	15 sec	5 sec	12,5 sec
Indice spirographique	80	29	41

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Volume résiduel	1.320	2.000	2.075
Capacité totale observée	5.070	3.800	4.425
Rapport V.R./C.V. en %	26 %	52,5 %	47 %
Vol. Insp. Max. par seconde		1.300	1.225
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		72,25 %	52,25 %

L'évolution de la maladie a été la suivante :

- Cliniquement :
  - Amélioration considérable des phénomènes dyspénéiques avec rétablissement d'une auscultation pulmonaire normale.
- La diurèse est passée del.250 à 1.750 cc par jour.
- Le ionogramme était sensiblement normal avec :
  - Sodium 145 mEq/l
  - Chlore 93 mEq/l
  - Potassium 4 mEq/l

Les résultats du traitement sont alors :

- Une bonne tolérance au produit.
- Une amélioration considérable des signes subjectifs dyspnéiques avec amélioration des tracés spirographiques. Il faut, certes, signaler le rôle joué par la corticothérapie, dans l'immédiat,mais le résultat s'est maintenu à l'arrêt de la thérapeutique.

En somme : bon résultat d'ensemble du produit.

oOo

- Observation n° 8 - Mr Voi..., 57 ans :

Monsieur Voi... a présenté une tuberculose pulmonaire, il y a un certain nombre d'années. Depuis, s'est constitué un état de fibrose respiratoire avec emphysème compensateur.

A l'entrée :

Le malade présente une dyspnée permanente importante, avec cyanose. Deu point de vue pulmonaire, l'auscultation montrait

des râles ronflants et sibilants dans les 2 champs pulmonaires. En outre, existaient une hépatomégalie douloureuse, ainsi que des oedèmes importants des membres inférieurs. Le tout évoquant une décompensation cardiaque droite secondaire à la constitution d'un coeur pulmonaire chronique.

On instituait alors le traitement suivant :

- Antibiothérapie,
- Ouabaïne intra-veineuse,
- Aminophylline.

On introduisit le DEPLEXANTIL, d'emblée, en cure continue, à la dose de 3 comprimés par jour, pendant 10 jours.

Les résultats complémentaires étaient les suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- Electro-cardiogramme montrant une hypertrophie auriculaire droite, avec déviation de l'axe électrique vers la droite.
- Le ionogramme était normal.
- La radiographie thoracique montrait une calcification pleurale droite en "os de seiche", tandis qu'à gauche, existaient de nombreuses petites opacités calcifiées.
- Du point de vue spirographique, on obtenait les résultats suivants :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.500	1.040	1.475
Vol. Exp. Max./seconde	2.590	525	575
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	74 %	50,5 %	39 %
Durée Expiratoire totale	15 sec	9 sec	12 sec
Indice spirométrique	75	24	31
Volume résiduel	1.500	1.080	1.475
Capacité totale observée	5.000	2.120	2.950
Rapport V.R./C.V. en %	30 %	51 %	50 %
Vol. Insp. Max. par seconde		740	825
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		71,25 %	56 %

L'évolution de la maladie s'est poursuivie favorablement, comme le montrent :

- La clinique :

En effet, l'auscultation pulmonaire est redevenue normale, avec disparition des râles sibilants et ronflants. Par ailleurs on assistait à la fonte des oedèmes et à la diminution de l'hépatomégalie.

- La diurèse était passée de 750 à 1.500 cc par jour.

- Biologiquement le ionogramme est resté sensiblement normal avec :
  - Sodium 142 mEq/l
  - Chlore 100 mEq/l
  - Potassium 4 mEq/l

Les résultats des essais cliniques ont donc été les suivants :

- Bonne tolérance du produit utilisé par le malade.
- Résultats cliniques favorables avec amélioration des signes dyspnéiques et fonte des oedèmes des membres inférieurs. Cette amélioration s'est maintenue après l'arrêt du médicament. Il faut noter le rôle certain des toni-cardiaques majeurs administrés conjointement.

En somme : décompensation cardiaque droite secondaire à une insuffisance respiratoire importante, sur laquelle le produit a agi efficacement.

oOo

Après l'exposé de ces huit observations concernant des malades atteints d'une insuffisance respiratoire de type emphysémateux, et où le DEPLEXANTIL a donné des résultats favorables dans 7 cas sur 8, le 8ème étant dû à l'intolérance de la malade pour le produit, nous allons envisager l'emploi du DEPLEXANTIL chez dix malades ayant soit un asthme pur permanent ou transitoire, soit une composante asthmatique associée à d'autres manifestations respiratoires.

- Observation n° 9 - Mr Cle..., 31 ans :

Monsieur Cle... est un asthmatique connu depuis Août 1964 ; il est traité depuis cette date par une désensibilisation aux poussières.

A l'entrée dans le service, il présente une dyspnée d'effort importante, avec des accès paroxystiques de dyspnée nocturne. Par ailleurs, l'examen clinique montre des râles sibilants dans les 2 champs pulmonaires à l'auscultation. Compte tenu de son histoire clinique connue et de la symptomatologie présentée, on porte le diagnostic d'asthme allergique avec une étiologie bactérienne associée vraisemblablement. Ceci, associé à un emphysème modéré.

On institue alors le traitement suivant :

- Inophylline sédative : 4 comprimés par jour,
- Chilral : 1/2 comprimé par jour.

Et on introduit le DEPLEXANTIL au 7ème jour, sous forme de comprimés à raison de 3 comprimés par jour en cure continue, pendant 3 semaines.

Les examens complémentaires donnaient les résultats suivants :

- Tests allergiques positifs à la poussière.
- Electro-cardiogramme : tracé normal.
- Numération-formule sanguine normale, avec vitesse de sédimentation accélérée à 27/ 49/ 95. Les autres constantes étaient normales.
- A la radiographie thoracique, les poumons avaient une transparence normale, et le volume cardiaque était normal.
- Du point de vue spirographique, on obtenait :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	4.050	3.750	4.625
Vol. Exp. Max./Seconde	3.200	1.575	2.500
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	79 %	42 %	54 %
Durée expiratoire totale	15 sec	13 sec	15 sec
Indice spirographique	87	66	86

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Volume résiduel	1.440	1.575	1.925
Capacité totale	5.490	5.325	6.550
Rapport V.R./C.V. en %	22 %	29,5 %	29,5 %
Vol. Insp. Max. par seconde		3.525	3.725
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		86 %	80 %

L'évolution de la maladie a été favorable, comme le montrent :

- La clinique : En effet, on notait la disparition des crises paroxystiques de dyspnée, avec amélioration de la dyspnée d'effort. Par ailleurs l'auscultation pulmonaire est redevenue nomale.
- Par opposition aux observations précédentes, nous n'avons pas eu les résultats de la diurèse, le sujet ayant suivi sa cure à domicile.
- Amélioration des tracés spirographiques où on note une augmentation de la capacité vitale et de l'indice spirographique.

Les résultats des essais cliniques sont donc les suivants :

- Bonne tolérance du produit utilisé.
- Résultats cliniques satisfaisants, dûs en partie au produit utilisé, mais aussi indéniablement au Chilral associé.
- On note aussi l'effet potentialisateur du produit sur l'activité eupnéisante des thérapeutiques bronchodilatatrices.

En somme : bonne efficacité du produit dans cette insuffisance respiratoire de type obstructif.

oOo

- Observation n° 10 : Mr Fil..., 25 ans :

Monsieur Fil... est asthmatique, dépisté depuis 3 ans et défini ainsi : Asthme de type bactérien compliqué d'emphysème,

avec bronchospasme surajouté. En outre,il présente des crises dyspnéiques fréquentes depuis cette date.

A l'entrée, il présente une crise asthmatique aigüe avec dyspnée intense et râles sibilants dans les 2 champs pulmonaires. On diagnostique alors un asthme bactérien, en tenant compte de son histoire.

On met alors le malade au traitement suivant :

- Acétazolamide,
- Corticothérapie,
- Théophylline et dérivés.

On introduit le DEPLEXANTIL au 25ème jour de l'hospitalisation en remplacement de l'Acetazolamide à raison de 3 comprimés par jour en cure continue, associée à la corticothérapie, dont on diminue par ailleurs les doses.

Les examens complémentaires montraient les résultats suivants :

- Tests allergiques positifs à la poussière.
- Electro-cardiogramme normal.
- Numération globulaire montrant une légère Hyperglobulie avec 5.200.000 globules rouges et 13.200 globules blancs, l'hyperleucocytose n'étant pas proportionnelle.
- La radiographie thoracique était normale.
- Du point de vue spirographique :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	4.200	3.700	4.250
Vol. Exp. Max./seconde	3.440	2.700	3.200
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	82 %	73 %	75 %
Durée expiratoire totale	15 sec	15 sec	15 sec
Indice spirométrique	96	79	89
Volume résiduel	1.050	2.410	1.525
Capacité totale observée	5.250	6.285	5.575
Rapport V.R./C.V. en %	20 %	38 %	26 %
Vol. Insp. Max. par seconde		3.150	3.625
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		81 %	85 %

L'évolution de la maladie a été suivie ainsi:

- Cliniquement, cessation de l'état de mal asthmatique et espacement des crises, mais l'état du malade est resté stationnaire depuis le traitement initial.
- La diurèse est restée identique à elle-même avec 1.600 cc émis par jour.
- Sur la spirographie on note une augmentation du V.E.M.S. et une diminution du volume résiduel, comme le confirme la clinique.

Les résultats du traitement sont donc les suivants :

- Bonne tolérance du produit.
- Les résultats, tant fonctionnels qu'objectifs sont favorables.

Il faut toutefois souligner le rôle certain de la corticothérapie associée. Comparativement avec l'Acétazolamide, les effets sur la diurèse sont analogues, mais l'action eupnéique est supérieure.

En somme : résultats favorables du produit sur cette insuffisance respiratoire de type obstructif.

oOo

- Observation n° 11 - Mme H..., 39 ans :

Mme H... présente depuis peu de temps une dyspnée asthmatiforme.

A l'entrée : état de mal asthmatique avec dyspnée continue,intense, avec, il est vrai, une forte participation psychique. Toutefois, malgré cette participation, il existe un certain nombre de râles sibilants dans les 2 champs pulmonaires. On pense alors à un asthme bactérien avec une certaine participation psychique.

Le traitement est alors entrepris :

- Acétazolamide,
- Corticothérapie,
- Théophylline.

Et on introduit le DEPLEXANTIL le 10ème jour sous forme de comprimés à raison de 3 comprimés par jour pendant 15 jours en cure continue et en association avec la corticothérapie et la Théophylline. Par ailleurs, on cesse l'acétazolamide.

Les examens complémentaires étaient les suivants :

- Tests allergiques faiblement positifs à la poussière.
- Electro-cardiogramme normal.
- Cliché radiographique thoracique normal.
- Biologie normale.
- Spirographie :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	1.830	1.875	3.400
Vol. Exp. Max./seconde	1.420	825	2.100
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	77 %	44 %	61 %
Durée expiratoire totale	15 sec	9 sec	15 sec
Indice spirométrique	47	36	70
Volume résiduel		1.260	
Capacité totale observée	3.510	3.135	
Rapport V.R./C.V. en %		40 %	
Vol. Insp. Max. par seconde		1.075	2.600
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		57 %	68 %

L'évolution de la maladie a été assez favorable, avec amélioration des signes fonctionnels, incomplète toutefois, mais avec disparition des râles sibilants. De même amélioration des tracés spirographiques.

- La diurèse est passée, sous traitement de 1.250 à 750 cc par jour.
- Amélioration des valeurs spirométriques observées.

Les résultats du traitement sont alors les suivants :

- Bonne tolérance du produit.

- Résultats favorables, tant sur le plan clinique que spirographique, mais il faut noter la participation certaine de la corticothérapie et des tranquillisants.

Par analogie avec l'emploi de l'Acétazolamide, on note une action inférieure du DEPLEXANTIL du point de vue diurétique, mais nettement plus favorable sur l'état respiratoire.

En somme : résultats assez favorables du produit utilisé, sur cet asthme bactérien.

oOo

- Observation n° 12 : Mme Jog..., 41 ans :

Mme Jog...présente un asthme pré-cataménial, exacerbé à l'occasion de 2 grossesses. Par ailleurs, on ne relève aucun antécédent allergique ou infectieux. On note, par contre, une sensibilité des bronches à l'acétyl-choline.

A l'entrée : légère dyspnée permanente, exacerbée à l'occasion d'efforts même peu importants. Et à l'auscultation pulmonaire, on peut entendre quelques ronchus disséminés dans les 2 champs pulmonaires. On émet alors le diagnostic d'asthme bactérien, les différentes étiologies allergiques ayant été éliminées par des aéro-sols-tests aux agents correspondants.

Le traitement suivant est alors entrepris :

- Théophylline,
- Librium,
- Chlorothiazide.

On introduit le DEPLEXANTIL, en remplacement de la Chlorothiazide le 3ème jour, sous forme de comprimés, à raison de 3 comprimés par jour pendant 8 jours, en cure continue. On associe à ce DEPLEXANTIL la Théophylline et les tranquillisants.

Les examens complémentaires étaient les suivants :

- Tests allergiques négatifs,
- Electro-cardiogramme normal,
- Cliché radiographique pulmonaire normal,
- Constantes biologiques normales,

- Spirographie :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	2.800	2.900	3.675
Vol. Exp. Max./seconde	2.160	2.075	2.875
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	77 %	70 %	78 %
Durée expiratoire totale	15 sec	14 sec	8,5 sec
Indice spirographique	64	63	72
Volume résiduel			
Capacité totale observée	3.766		
Rapport V.R./C.V. en %			
Vol. Insp. Max. par seconde	2.160		3.350
Rapport V.I.M.S./C.V. en %			91 %

L'évolution de l'affection a été assez peu favorable, les signes subjectifs s'étant assez peu modifiés, même si les signes auscultatoires ont disparu.

- La diurèse a augmenté, et est passée de 750 avant à 1.250 après.
- La spirographie montre une augmentation de la capacité vitale, du rapport V.E.M.S./C.V.

Les résultats ont donc été les suivants :

- Tolérance médiocre, nous avons dû interrompre le traitement au bout de 8 jours, en raison de douleurs gastriques que la malade rattachait à la prise des comprimés de DEPLEXANTIL.
- Effets médiocres du point de vue de la modification des signes cliniques, malgré l'augmentation de la diurèse et l'amélioration de la courbe spirométrique.
- Comparativement avec la CHLOROTHIAZIDE, il existe une diurèse mielleure.

En somme : effet diurétique certain, mais sans traduction sur les phénomènes de dyspnée ; en outre, mauvaise tolérance digestive.

oOo

- Observation n° 13 - Mme Mat..., 50 ans :

Cette dame présente des crises asthmatiformes depuis trois ans.

A l'entrée : présence d'une dyspnée permanente, sans aggravation manifeste à l'effort. Pas de signe particulier auscultatoire. Pas non plus de signe manifeste de défaillance cardiaque. On porte le diagnostic d'asthme allergique.

Le traitement suivant est alors institué :

- Corticothérapie,
- Théophylline et dérivés.

On donne d'emblée du DEPLEXANTIL au sujet, sous forme de comprimés, à raison de 3 comprimés par jour en cure continue, qui se poursuit actuellement, en association avec les médications précédentes.

Les examens complémentaires étaient les suivants :

- Tests allergiques positifs aux poussières.
- Electro-cardiogramme normal.
- Biologie normale.
- Examen thoracique pulmonaire normal.
- Spirographie :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	2.600	3.050	3.200
Vol. Exp. Max./seconde	1.960	1.750	1.600
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	75 %	57 %	50 %
Durée expiratoire totale	15 sec	15 Sec	15 sec
Indice spirographique	60	62	63
Volume résiduel	1.400	1.810	1.100
Capacité totale observée	4.000	4.860	4.300
Rapport V.R./C.V. en %	35 %	26 %	25 %
Vol. Insp. Max. par seconde		2.500	3.000
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		82 %	93 %

L'évolution de la maladie a été assez bonne ; on a assisté à la cédation de la crise dyspnéique, dans l'immédiat et la persistance de cette amélioration à distance. De plus :

- La diurèse est passée de 1.200 cc à 1.800 cc par jour.
- La courbe spirométrique s'est améliorée.
- Les examens biologiques pratiqués après 15 jours de traitement donnaient les résultats suivants :
  - Numération-formule globulaire normale.
  - Ionogramme : chlore 102 mEq/l
    Sodium 142 mEq/l
    Potassium 4 mEq/l

Les résultats cliniques et spirométriques ont donc été assez bons, mais il faut souligner le rôle de la corticothérapie associée. Pourtant, après arrêt de cette dernière médication, l'amélioration s'est poursuivie.

La tolérance du produit a été et reste bonne.

En somme : bonne efficacité du produit.

oOo

- Observation n° 14 - Mme Mir..., 40 ans :

Mme Mir... est une asthmatique connue depuis 1962, avec de nombreux épisodes de surinfection et, en outre, un psychisme assez particulier.

A l'entrée, il existe une dyspnée paroxystique à prédominance nocturne, sans autre manifestation auscultatoire que quelques râles sibilants dans les 2 champs. Compte-tenu des antécédents de la malade qui est connue dans le service, on porte le diagnostic d'asthme bactérien. Et le traitement suivant est entrepris :

- Corticothérapie,
- Tranquillisants à type de Librium,
- Théophylline,
- Acétazolamide.

Au 20ème jour du traitement, on suspend la corticothérapie et on introduit le DEPLEXANTIL en remplacement de l'Acétazolamide. On l'emploie sous forme de comprimés à raison de 3 par jour en cure continue pendant 15 jours en association avec la Théophylline.

- Les examens complémentaires montrent les résultats suivants :
- Tests allergiques négatifs,
- Radiographie pulmonaire : hyperclarté des 2 champs pulmonaires sans images en foyer.
- Electro-cardiogramme : hypertrophie auriculaire droite.
- Biologie normale.
- Spirographie :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	2.520	2.700	2.850
Vol. Exp. Max./seconde	1.940	1.400	1.600
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	77 %	51 %	56 %
Durée expiratoire totale	15 sec	15 sec	12 sec
Indice spirométrique	59	56	56
Volume résiduel	1.104	1.580	1.640
Capacité totale observée	3.624	4.280	4.490
Rapport V.R./C.V. en %	30,6 %	36 %	36 %
Vol. Insp. Max. par seconde		1.900	1.700
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		70 %	60 %

L'évolution de la maladie a été suivie ainsi :

- Cliniquement espacement des crises, et donc augmentation de ma durée de l'état satisfaisant séparant les crises. L'auscultation pulmonaire était normale.
- La diurèse est passée de 1.250 cc à 1.000 cc par jour, mais ce dernier chiffre doit être considéré comme douteux, étant donnné l'état mental de la malade.
- La spirographie ne montre pas de modification appréciable...

Les résultats de l'essai sont donc les suivants :

- Bonne tolérance du produit.
- Résultats immédiats satisfaisants du point de vue subjectif, mais non objectif, cette amélioration ne s'étant poursuivie que 15 jours environ.
- Par comparaison avec l(Acétazolamide, les résultats sont analogues.

En somme : légère amélioration subjective et transitoire de l'état respiratoire de cette malade au fond psychique particulier, qui présente un asthme bactérien authentique.

oOo

- Observation n° 15 - Mr Tro..., 41 ans :

Cette homme présente, depuis quelques années des phénomènes dyspnéiques allant s'exacerbant à l'effort. De plus, on note des crises de dyspnée paroxystiques à prédominance nocturne. Il faut savoir, en outre, que ce monsieur ayant travaillé dans une fonderie présente un risque silicotique.

A l'entrée, il existe un fond de dyspnée continue interdisant tout effort même léger, une cyanose légère du visage. A l'auscultation, on entend quelques râles sibilants disséminés dans les 2 champs pulmonaires, mais prédominant à droite. On porte alors le diagnostic d'insuffisance respiratoire chronique d'origine asthmatique.

Le traitement suivant est administré au malade :

- Aminophylline sous forme de suppositoires,
- Corticothérapie : 20 mg,
- On ajoute d'emblée de DEPLEXANTIL à raison de 3 comprimés par jour pendant 10 jours en cure continue.

Les examens complémentaires montraient les résultats suivants :

- Tests allergiques négatifs,
- Electro-cardiogramme normal,
- Biologie normale,

- Radiographie du thorax : Image parenchymateuse normale, silhouette cardiaque sensiblement normale.
- Spirographie :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.350	3.425	3.375
Vol. Exp. Max./seconde	2.580	2.100	1.900
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	77 %	61,25 %	56,5 %
Durée expiratoire totale	15 sec	15 sec	15 sec
Indice spirographique	73	70	67
Volume résiduel	1.060	1.250	1.310
Capacité totale observée	4.410	4.675	4.685
Rapport V.R./C.V. en %	24 %	26,75 %	28 %
Vol. Insp. Max. par seconde		2.575	2.200
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		75,25 %	65,9 %

L'évolution de la maladie a été la suivante :

- Cliniquement, disparition des phénomènes paroxystiques nocturnes que le malade signalait chez lui, disparition également des signes auscultatoires, cependant que sur les examens complémentaires, l'amélioration était également perceptible.
- La diurèse passait de 1.250 à 2.000 cc par jour.
- La spirographie restait comparable.

Les résultats de l'essai étaient donc les suivants :

- Tolérance du produit bonne.
- Résultats satisfaisants surtout subjectivement, car la spirographie se modifie peu.
- Par ailleurs, rôle certain de la corticothérapie.
- Nous n'avons pas ici d'éléments de comparaison sur l'action diurétique.

En somme : même en faisant la part de la corticothérapie, le produit a été efficace sur la diurèse du malade et sur les phénomènes dyspnéiques paroxystiques, tout en sachant que l'on ne pouvait pas obtenir d'amélioration de l'insuffisance respiratoire qui est due à un état de spasme permanent.

Les deux observations suivantes concernent des malades qui présentaient un asthme, mais avec seulement des manifestations de dyspnée paroxystique.

oOo

- Observation n° 16 - Mr Das..., 36 ans :

M. Das..., jardinier de son métier, est un sujet portugais, présentant depuis son arrivée en France, des crises de dyspnée paroxystique nocturne avec un état de gêne respiratoire continu.

A l'entrée, il présente une dyspnée paroxystique continue, sans manifestation auscultatoire perceptible, mais avec des phases prédominantes nocturnes.

On pense plutôt alors à un asthme d'origine allergique, et microbienne.

Le traitement suivant est alors entrepris :

- Théophylline,
- Antibiotiques.

Le DEPLEXANTIL est introduit au 10ème jour en cure continue pendant 10 jours, à raison de 3 comprimés par jour, en association avec les médicaments précédents.

Les examens complémentaires étaient les suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- Electro-cardiogramme normal.
- Biologie normale.
- Radiographie thoracique normale.
- Spirographie :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.850	4.500	4.500
Vol. Exp. Max. par sec.	2.980	3.000	2.600
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	77,5 %	66,8 %	57,8 %
Durée expiratoire totale	15 sec	15 sec	15 sec
Indice spirographique	82	90	86

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Volume résiduel			1.400
Capacité totale observéé			5.900
Rapport V.R./C.T. en %			23,75 %
Volume Insp. Max. par seconde			3.425
Rapport V.I.M.S./C.V. en %			76 %

L'évolution de la maladie s'est poursuivie ainsi :

- Cliniquement, disparition de la légère dyspnée permanente, mais persistance des crises paroxystiques. Par ailleurs, l'auscultation pulmonaire est restée normale.
- La diurèse est passée de 1.250 cc à 1.750 cc après traitement.
- Spirographiquement le sujet a retrouvé des valeurs sensiblement normales.

Les résultats de l'essai clinique sont alors les suivants :

- Effets négatifs sur les crises paroxystiques, et sur la fonction respiratoire, contrôlée sur la spirométrie. Ces résultats n'ont, en fait pas été suivis à distance.
- Le ionogramme contrôlé après DEPLEXANTIL était normal : (Cl : 99 - Na : 140 - K : 4,7).

En somme : bonne tolérance du produit, effet diurétique certain, mais pas de traduction sur la fréquence et la durée des phénomènes paroxystiques de ce sujet asthmatique ne présentant que des crises paroxystiques.

oOo

- Observation n° 17 - Mme Mul..., 23 ans :

Madame Mul... présente des crises de dyspnée paroxystique allant en s'exacerbant tant au point de vue rythme que durée depuis trois ans. Toutefois, en dehors des crises, il n'y a pas de phénomènes anormaux.

A l'entrée, on note des crises de dyspnée paroxystique à prédominance nocturne n'ayant pas cédé aux broncho-dilatateurs habituels, l'auscultation pulmonaire montrant des ronflants et des sibilants dans les 2 champs pulmonaires. On propose alors le diagnostic d'asthme bactérien avec une sensibilisation connue à la poussière depuis ses séjours antérieurs dans le service. En outre, il semble exister chez elle une participation psychique, en rapport avec un contexte familial difficile.

On la met alors au traitement suivant :

- Librium : 3 capsules par jour.

Et on introduit d'emblée le DEPLEXANTIL à raison de 3 comprimés par jour, en cure continue pendant 5 jours.

Les examens complémentaires montraient les résultats suivants :

- Tests allergiques : sensibilité aux aérosols-tests à la poussière.
- Electro-cardiogramme normal.
- Biologie normale.
- Cliché thoracique normal des points de vue pulmonaire et cardio-vasculaire.
- Spirographie :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	2.620	3.100	2.575
Vol. Exp. Max. par seconde	2.150	2.550	1.200
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	82 %	82 %	46,5 %
Durée expiratoire totale	15 sec	15 sec	15 sec
Indice spirographique	62	71	52
Volume résiduel	1.170	950	985
Capacité totale observée	3.790	4.050	3.560
Rapport V.R./C.V. en %		23,5 %	27,7 %
Vol. Insp. Max. par seconde		2.825	1.475
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		91 %	57,25 %

L'évolution de la maladie a été suivie ainsi :

- Cliniquement, on n'a observé aucun effet subjectif ou objectif traduit par la spirographie.
- La diurèse est pourtant passée de 1.500 à 1.600 cc par jour.

Les résultats de l'essai clinique sont donc les suivants :

- Tolérance médiocre du produit qui a entraîné des petits troubles digestifs à type de vomissements.
- Effets cliniques et para-cliniques néants.

En somme : aucune efficacité du produit, tout en faisant la part des phénomènes psychiques que l'on observe chez cette malade, en dehors d'un asthme bactérien vrai.

oOo

La dernière observation de cette série concerne un sujet emphysémateux, faisant des crises dyspnéiques s'apparentant à l'asthme.

oOo

- Observation n° 18 - Mr Duf..., 63 ans :

M. Duf..., chef d'atelier, est bronchiteux depuis 1917, diabétique de surcroit, mais ne présentant ses crises paroxystiques que depuis relativement peu de temps.

A l'entrée dans le service, il présente une dyspnée permanente interdisant le décubitus, avec des phénomènes paroxystiques. En outre, existe une sub-matité des 2 bases correspondant à une stase ; par ailleurs, on entend des râles sibilants disséminés dans les 2 champs pulmonaires. On pense alors à un asthme avec une note emphysémateuse importante.

Il est alors mis au traitement suivant :

- Corticothérapie,
- Théophylline,
- Acétazolamide.

Au 15ème jour de la maladie, on entreprend une diminution progressive de la corticothérapie, avec remplacement de l'Acétazolamide par le DEPLEXANTIL à raison de 3 comprimés par jour

en cure continue depuis cette date, toujours associé à la corticothérapie et à la Théophylline. Il faut souligner une nette amélioration de la dyspnée par la corticothérapie.

Les examens complémentaires montraient les résultats suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- Biologie normale.
- Radiographie thoracique : légère accentuation des travées broncho-vasculaires.
- Electro-cardiogramme : Ischémie antérieure.
- Spirométrie :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.250	2.900	3.300
Vol. Exp. Max. par Sec.	2.310	1.800	2.200
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	71 %	62 %	66 %
Durée expiratoire totale	15 sec	15 sec	15 sec
Indice spirométrique	70	62	70
Volume résiduel	1.530	1.685	1.850
Capacité totale observée	4.780	4.585	5.150
Rapport V.R./C.V. en %	32 %	37 %	36 %
Vol. Max. Insp. par Sec.		2.350	2.550
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		81 %	77 %

L'évolution de la maladie a ainsi été suivie :

- Cliniquement : on a noté une nette amélioration de la dyspnée, avec a l'examen la persistance de quelques sibilants disséminés, mais sans stase aux bases pulmonaires.
- La diurèse est restée stationnaire avec 1.250 cc par jour.
- Les tests allergiques et la biologie sont restés normaux.
- L'électro-cardiogramme montrait toujours l'image d'ischémie antérieure.
- La spirométrie montrait enfin une amélioration de la courbe.

Les résultats de l'essai clinique sont donc :

- Bonne tolérance du produit utilisé.
- Amélioration subjective et objective de l'examen avec persistance des résultats obtenus à distance.
- Par rapport à l'emploi de l'Acétazolamide, on note une action plus favorable sur le plan respiratoire, mais comparable sur le plan de la diurèse.

En somme : résultat excellent de l'essai du produit en association avec les dérivés de la Théophylline, sans recours à la corticothérapie.

oOo

Les cinq observations suivantes concernent des malades qui présentent une bronchite chronique, avec pour les deux derniers une note emphysémateuse surajoutée.

oOo

- Observation n° 19 - Mr Le..., 63 ans :

Ce Monsieur, maçon, présente des signes de bronchite chronique depuis 1946 ; il présente, en outre, des crises de dyspnée asthmatique de temps à autre et des signes de décompensation cardiaque débutante avec des oedèmes des membres inférieurs.

A l'entrée ce monsieur souffre d'une dyspnée permanente d'effort et de décubitus. Par ailleurs, on note des signes de décompensation ventriculaire droite. Aussi le diagnostic de coeur pulmonaire chronique est-il porté.

Et il est mis au traitement suivants :

- Théophylline et ses dérivés,
- Acétazolamide.

Au 12ème jour de la maladie, le DEPLEXANTIL remplace l'Acétazolamide. On l'utilise sous forme de comprimés à raison de 3 comprimés par jour, d'abord en cure continue pendant 8 jours, puis en cure discontinue (arrêt de 2 jours) pendant 15 jours. Le tout pendant 3 semaines en association avec les dérivés de la Théophylline.

Les examens complémentaires sont alors les suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- L'électro-cardiogramme montre une hypertrophie ventriculaire droite.
- Les examens biologiques sont normaux.
- Les clichés radiologiques pulmonaires montrent un thorax hyperclair avec des hiles arborescents, la scopie révélant un blocage presque complet du diaphragme.
- La spirographie donnait les résultats suivants :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.250	2.450	2.500
Volume exp. Max./seconde	2.310	650	600
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	71 %	27 %	27 %
Durée expiratoire totale	15 sec	13 sec	14 sec
Indice spirométrique	70	43	43
Volume résiduel	1.530	2.250	2.650
Capacité totale observée	4.780	4.700	4.975
Rapport V.R./C.V. en %	32 %	47 %	53 %
Vol. Insp. Max. par seconde		2.000	1.725
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		81 %	74 %

L'évolution de la maladie s'est déroulée comme suit :

- Cliniquement : la dyspnée s'est améliorée tout au moins en décubitus, et les oedèmes des membres inférieurs ont légèrement rétrocédé.
- La diurèse a notablement augmentée, passant de 750 à 1.000 cc par jour.
- Les examens complémentaires (radiologie et spirographie) n'ont montré aucune modification par rapport à l'état antérieur.

Les résultats de l'essai clinique sont donc :

- Une tolérance qui a été bonne.

- Mais peu de modification sur le plan clinique, sur la diurèse, ou sur la courbe spirographique.
- Et comparativement, la diurèse a été analogue à cette obtenue avec l'Acétazolamide.

En somme : résultat assez peu satisfaisant, chez ce sujet insuffisant cardio-respiratoire chronique.

oOo

- Observation n° 20 - Mr Gui..., 63 ans :

Monsieur Gui... est manoeuvre et présente une bronchite chronique depuis plusieurs années. Celle-ci s'accompagne de cyanose et d'oedèmes des membres inférieurs.

A l'entrée on note une dyspnée permanente de décubitus, s'exacerbant à l'effort. De plus, il existe une certaine hépatomégalie, une cyanose et un oèdème des membres inférieurs. Devant ce tableau, on porte le diagnostic de bronchite chronique évoluant vers le coeur pulmonaire chronique.

Le traitement suivant est institué :

- Ouabaïne I.V.,
- Théophylline et ses dérivés.

On introduit d'emblée le DEPLEXANTIL en cure discontinue sous forme de comprimés à raison de 3 comprimés par jour, 4 jours sur 7.

Les résultats complémentaires apportaient les résultats suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- L'électro-cardiogramme montrait un axe électrique à droite et une hypertrophie ventriculaire droite.
- Le cliché radiologique pulmonaire montrait un coeur globalement augmenté de volume, avec une image de poumon cardiaque.
- La spirographie enfin :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.150	1.700	1.750
Vol. Exp. Max./ seconde	2.240	650	700
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	74 %	38 %	40 %
Durée expiratoire totale	15 sec	15 sec	15 sec
Indice spirographique	68	37	39
Volume résiduel	1.490	1.400	1.425
Capacité totale observée	4.640	3.000	3.175
Rapport V.R./C.V. en %	30 %	46 %	45 %
Vol. Insp. Max. par Sec.		1.350	1.450
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		79 %	83 %

L'évolution de la maladie a été la suivante :

- Cliniquement : amélioration de la dyspnée sans disparition complète, mais avec fonte des oedèmes inférieurs et régression de l'hépatomégalie.
- La diurèse est passée de 500 à 1.750 cc par jour.
- La biologie est restée normale.
- Les images radiologiques sont restées sensiblement semblables pour son image cardiaque, mais la surcharge pulmonaire a disparu.
- La spirographie a subi peu de modifications.

Les résultats de l'essai clinique sont donc :

- Bonne tolérance du produit.
- Amélioration des signes clinique et radiologique, mais peu de modification de la courbe spirométrique.

En somme : bon résultat chez ce malade insuffisant respiratoire de type mixte.

ooo

- Observation n° 21 - Mr Ku..., 59 ans :

Monsieur Ku... présente un épisode pulmonaire aigu entraînant une dyspnée prononcée et permanente.

A l'entrée ce malade présente une dyspnée continue marquée, avec un état de prostation, mais par contre une auscultation pulmonaire sensiblement normale. On pense plutôt à un épisode bronchitique aigu, entraînant des phénomènes de décompensation respiratoire, et on entreprend alors le traitement suivant :

- Antibiothérapie,
- Analeptiques cardio-respiratoires.

le DEPLEXANTIL est introduit le 10ème jour, après suppression des analeptiques, à la dose de 3 comprimés par jour en cure continue pendant 20 jours, sans association médicamenteuse.

Les examens complémentaires apportaient les résultats suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- Electro-cardiogramme : normal.
- Radiographie pulmonaire : accentuation des travées bronchovasculaires hilifuges, sans anomalie cardiaque appréciable.
- Les examens biologiques étaient normaux.
- La spirographie montrait :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.250	3.750	4.050
Vol. Exp. Max. par Sec.	2.400	1.700	2.225
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	74 %	45 %	56 %
Durée expiratoire totale	15 sec	15 sec	15 sec
Indice spirographique	71	69	77
Volume résiduel	1.390	2.375	1.850
Capacité totale observée	4.640	6.125	5.900
Rapport V.R./C.V. en %	30 %	38,7 %	31,5 %
Vol. Insp. Max. par Seconde		2.325	2.850
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		62 %	70 %

L'évolution de la maladie a été la suivante :

- Cliniquement on observait une amélioration des phénomènes dyspnéiques, ce qui s'est traduit par une amélioration parallèle de la courbe spirographique.

- La diurèse a augmenté, passant de 1.250 à 1.750 cc par jour.

- La biologie est restée normale, le ionogramme en particulier qui avait les chiffres suivants :
  Potassium : 4 mEq/l
  Sodium : 142 mEq/l
  Chlore : 99 mEq/l

- Les résultats de l'essai clinique sont les suivants :

  - Bonne tolérance du produit utilisé.
  - Disparition de la dyspnée et amélioration de la fonction respiratoire, amélioration qui a persisté par la suite. Il faut toutefois souligner le rôle certainement favorable joué par les antibiotiques sur le phénomène.

  En somme : bon résultat d'ensemble du produit.

oOo

- Observation n° 22 - Mr Sta..., 65 ans :

M. Sta... est emphysémateux depuis de longues années, cette insuffisance respiratoire ayant entraîné la constitution d'un coeur pulmonaire chronique. Par ailleurs un cancer pulmonaire existe chez lui, mais il ne semble pas responsable de la dyspnée.

A l'entrée ce monsieur présente une dyspnée permanente prédominant à l'effort. En outre, l'auscultation révèle des râles sous-crépitants dans les 2 champs au niveau des bases. On porte le diagnostic de coeur pulmonaire chronique chez un malade atteint de carcinome épidermoïde (forme lente et non responsable de la dyspnée).

On entreprend alors un traitement de Flacitran.

Le DEPLEXANTIL est introduit d'emblée en cure continue, à raison de 3 comprimés par jour.

Les examens complémentaires sont les suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- Electro-cardiogramme : axe droit avec discrète hypertrophie ventriculaire droite.
- Radiographie pulmonaire : parenchyme pulmonaire normal, mais opcaité excavée sous-claviculaire externe gauche.
- Les examens biologiques étaient normaux.
- La spirographie donnait la courbe suivante :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.050	2.250	2.300
Vol. Exp. Max. par sec.	2.000	700	725
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	68 %	31 %	31,5 %
Durée expiratoire totale	15 sec	9 sec	9 sec
Indice spirométrique	65	38	38
Volume résiduel	1.500	2.400	2.350
Capacité totale observée	4.550	4.600	4.650
Rapport V.R./C.V. en %	33 %	56 %	50,5 %
Vol. Insp. Max. par seconde		2.100	2.150
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		93 %	93,4 %

L'évolution de la maladie s'est poursuivie de manière analogue à l'état antérieur du malade sans modification de l'aspect clinique ou des examens complémentaires en particulier spirographique.

Les résultats de l'essai clinique sont donc mauvais, sur un terrain particulièrement rebelle. Toutefois, il faut souligner la parfaite tolérance de la prise de ce médicament par le sujet.

oOo

- Observation n° 23 - Mr Thi..., 68 ans :

Mr Thi... est un sujet bronchiteux chronique connu depuis de longues années. En outre, il fait de fréquents épisodes de

surinfection pulmonaire. Et depuis quelques mois est apparu une dyspnée continue qui va en s'accentuant.

A l'entrée, la dyspnée est assez intense, avec une température voisine de 39°. Cette dyspnée apparaît surtout à l'effort, mais reste faible quand le sujet reste en décubitus. L'auscultation est sensiblement normale, tant des points de vue pulmonaire que cardiaque. On pense alors à la surinfection d'un sujet emphysémateux et ayant une sclérose pulmonaire.

Le traitement suivant est alors mis en route :

- Antibiotiques,
- Théophylline.

On introduit le DEPLEXANTIL le 10ème jour, associé à la médication précédente, à raison de 3 comprimés par jour pendant 20 jours.

Les examens complémentaires sont les suivants :

- Tests allergiques : négatifs.
- Electro-cardiogramme : normal.
- Biologie : normale.
- Radiographie pulmonaire : cisaille des 2 bases, surtout nette à gauche, où le cliché simple montre en regard du lobe inférieur, de nombreuses images aréolaires étagées, témoin d'ampoules bronchiques dilatées et surinfectées.
- La spirographie montre :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.250	1.975	2.600
Vol. Exp. Max. /seconde	2.310	550	600
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	71 %	27,8 %	23 %
Durée expiratoire totale	15 sec	13 sec	15 sec
Indice spirographique	70	37	51
Volume résiduel	1.530	2.150	1.745
Capacité totale observée	4.780	4.125	4.345
Rapport V.R./C.V. en %	32 %	52,25 %	40,25 %
Vol. I^{IN}_{n} sp. Max. par seconde		1.325	2.050
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		67 %	79 %

L'évolution de la maladie a été la suivante :

- Cliniquement : les phénomènes dyspnéiques sont devenus moins intenses, survenant pour une activité physique plus importante du sujet. L'auscultation pulmonaire est redevenue normale.
- La diurèse est passée de 750 à 1.500 cc par jour.
- Le ionogramme est resté normal avec les valeurs suivantes :
  - Chlore 99 mEq/l
  - Sodium 140 mEq/l
  - Potassium 4,3 mEq/l
- Radiographie pulmonaire : nettoyage des lésions, mais présence d'images bulleuses de la base gauche avec côtes horizontales et diaphragme rétréci.

Les résultats de l'essai clinique sont alors les suivants :

- Bonne tolérance du produit.
- Amélioration de le dyspnée d'effort, et augmentation de la capacité vitale, entraînant un redressement de l'indice spirométrique.
- Persistance de l'amélioration à longue échéance.
- Rôle certain de la Théophylline et des antibiotiques qui ont joué sur les phénomènes infectieux surajoutés.

En somme : bonne efficacité du produit chez ce malade emphysémateux, insuffisant respiratoire et porteur d'une dilatation des bronches.

oOo

Les deux observations suivantes ne peuvent être classées dans aucune catégorie particulière. Elles concernent un sujet porteur d'une néoplasie pulmonaire entraînant un syndrome de compression médiastinale et la seconde un sujet insuffisant ventriculaire gauche entraînant une hypertension de la petite circulation.

oOo

- Observation n° 24 - Mr Cre..., 68 ans :

Ce monsieur, clerc de notaire, est porteur d'un cancer pulmonaire du lobe supérieur droit donnant un syndrome de compression médiastinale.

A l'entrée, les signes dominants sont des oedèmes des membres supérieurs, du cou, et de la face, une circulation veineuse collatérale accompagnée de téléangiectasies. On porte alors le diagnostic de cancer pulmonaire siégeant au niveau de l'apex, entraînant une compression médiastinale portant sur la veine cave supérieure.

On institue le traitement suivant :

- Corticothérapie,
- Acétazolamide,
- Colbatothérapie.

Le DEPLEXANTIL est introduit le 30ème jour en remplacement de l'Acétazolamide, à raison de 3 comprimés par jour pendant 15 jours, en association avec 30 mg de CORTANCYL.

Les résultats des examens complémentaires étaient les suivants :

- Tests allergiques négatifs.
- Electro-cardiogramme : hypertrophie ventriculaire gauche.
- Biologie normale.
- Radiographie pulmonaire : opacité de tout le lobe supérieur droit avec paralysie diaphragmatique du même côté.
- La sirographie montrait :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	3.200	2.150	
Vol. Exp. Max./seconde	2.190	950	
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	68 %	44 %	
Durée expiratoire totale	15 sec	15 sec	
Indice spirométrique	68	46	

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Volume résiduel	1.580	1.530	
Capacité totale observée	4.780	3.680	
Rapport V.R./C.V. en %	33 %	41,5 %	
Volume insp. Max./seconde		1.950	
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		90 %	

L'évolution de la maladie a été la suivante :

- Cliniquement : diminution de l'oedème des 2 membres supérieurs, et surtout du membre supérieur gauche. Par ailleurs légère baisse de la tension artérielle.
- La diurèse est passée de 1.750 à 2.000 cc par jour.
- Radiologiquement, aucune modification de l'image pulmonaire.

Les résultats de l'essai clinique, sont les suivants :

- Amélioration légère de l'état clinique du malade, mais à longue échéance, la néoplasie causale a continé d'évoluer pour son propre compte entraînant secondairement la mort du sujet.
- Il faut noter également le rôle certain de la cobaltothérapie.
- La tolérance du produit a été bonne.
- Et comparativement avec l'Acétazolamide, la diurèse secondaire à l'emploi de DEPLEXANTIL est supérieure.

En somme : bon résultat de l'essai, compte-tenu de sa néoplasie.

oOo

- Observation n° 25 - Mme Auv..., 59 ans :

Madame Auv... est ouvrière agricole et présente depuis quelques mois une dyspnée d'effort d'apparition progressive, avec exacerbation de phénomène de décompensation respiratoire à l'occasion d'une surinfection pulmonaire.

A l'entrée : l'examen clinique montre les signes suivants de décompensation cardio-respiratoire :

Dyspnée prédominant à l'effort, cyanose du visage, et existence d'un gros souffle mitro-aortique de 7/10. L'auscultation pulmonaire montrait la présence de râles de stase dans les deux champs pulmonaires.

On institue le traitement suivant :

- Cédilanide : LX gouttes par jour.
- Tétracycline : 1 gramme.
- Théophylline en suppositoires.
- Au 5ème jour, on introduit 2 comprimés par jour de façon discontinue de DIURILIX.

Puis au 10ème jour on remplace la Chlorothiazide par le DEPLEXANTIL à la dose de 3 comprimés par jour de façon continue pendant 10 jours.

- Les examens complémentaires sont alors les suivants :
- Tests allergiques négatifs.
- Electro-cardiogramme : hypertrophie ventriculaire gauche. Extrasystoles fréquentes.
- Biologie : ionogramme normal.
  légère hyperleucocytose à 10.000 G.B.
- La radiographie thoracique montre une augmentation globale de l'ombre cardiaque, avec aorte déroulée et une stase vasculaire.
- Spirographie :

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Capacité vitale	2.230	2.450	2.800
Vol. Exp.Max. par sec.	1.685	1.725	2.050
Rapport V.E.M.S./C.V. en %	75,5 %	70,5 %	73,25 %
Durée expiratoire totale	15 sec	13 sec	15 sec
Indice spirométrique	53	54	63

	Valeurs théoriques	Avant	Après
Volume résiduel	1.635	1.350	1.525
Capacité totale observée	3.865	3.800	4.325
Rapport V.R./C.T. en %	42,3 %	35,5 %	35,5 %
Vol. Insp. Max. par Seconde		2.200	2.150
Rapport V.I.M.S./C.V. en %		90 %	77 %

L'évolution de la maladie a été la suivante :

- Cliniquement : amélioration des phénomènes de dyspnée continue, qui n'apparaissent plus que pour des efforts assez importants. L'auscultation pulmonaire est redevenue sensiblement normale.
- La diurèse est passée de 1.250 à 1.750 cc par jour.
- La radiographie thoracique montrait une image cardiaque sensiblement identique à la précédente, mais par contre, on observait une diminution de l'infiltration pulmonaire.
- Le ionogramme est resté normal :
  - Chlore : 101 mEq/l
  - Sodium : 142 mEq/l
  - Potassium : 3,8 mEq/l

Les résultats de l'essai clinique sont les suivants :

- Amélioration clinique notoire sans perturbation du ionogramme, associée à une amélioration similaire de la courbe spirographique. Cette amélioration a persisté ultérieurement. Il faut toutefois souligner le rôle indiscutable joué par les toni-cardiaques. Enfin, l'efficacité diurétique du produit est supérieure à celle enregistrée avec le Chlorothiazide.
- Bonne tolérance du produit utilisé.

En somme : bonne efficacité du produit utilisé, chez cette insuffisance cardiaque.

TABLEAU RECAPITULATIF

Observation N°	TOLERANCE	DUREE de la prise	Amélioration de la DYSPNEE	Amélioration de la SPIROGRAPHIE	FONTE des OEDEMES	% de HAUSSE DIURESE	IONOGRAMME		
							Cl	Na	K
1	B	8 jours	+	++	+	66 %			
2	B	10 jours	++	+++		50 %			
3	B	10 jours	+	+		50 %			
4	B	10 jours	++	+		50 %			
5	M	5 jours	INTOLERANCE AU PRODUIT						
6	B	15 jours	+	0		60 %	98	141	4,1
7	B	10 jours	++	++		40 %	93	145	4
8	B	10 jours	++	+	++	100 %	102	142	4
9	B	20 jours	++	++		?			
10	B	en cours	+	+		0			
11	B	15 jours	+	++		--40 %			
12	BM	8 jours	±	+		66 %			
13	B	en cours	++	+		50 %	100	142	4
14	B	15 jours	±	0		--20 %			
15	B	10 jours	+	0		60 %			
16	B	10 jours	±	0		40 %	99	140	4,7
17	BM	5 jours	0	0		5 %			
18	B	en cours	+	++		0 %			
19	B	8 + 15	+	0	±	33 %			
20	B	Distontinu	++	+	++	250 %			
21	B	20 jours	++	++		40 %	99	142	4
22	B	--	0	0		?			
23	B	20 jours	+	++		100 %	99	140	4,3
24	B	15 jours	0	0	±	15 %			
25	B	15 jours	+	++		40 %	101	142	3,6

C O M M E N T A I R E

Avant d'envisager les commentaires que l'on peut faire à propos de l'emploi du DEPLEXANTIL chez nos malades insuffisants respiratoires, il semble nécessaire de rappeler la posologie à laquelle nous l'avons utilisé, ainsi que la tolérance du produit.

- POSOLOGIE.

Nous avons prescrit le DEPLEXANTIL à la dose de 3 comprimés par jour, en cure continue pendant au moins 8 jours, chez tous nos malades, sauf 3. Et parmi des 3 malades on relève:

- Madame Lem... (n° 5) qui était intolérante au produit,
- Madame Mul... (n° 17) qui avait une tolérance médiocre,
- Mr Gui... (n° 20) qui a pris son DEPLEXANTIL de manière discontinue, 5 jours sur 7.

La durée de la prescription a été variable selon les cas, et on note alors :

- chez 3 malades, la cure se poursuit actuellement,
- chez 3 malades, la cure a été de 20 jours,
- chez 4 malades, la cure a été de 15 jours,
- chez 8 malades, la cure a été de 10 jours,
- chez 2 malades, la cure a été de 8 jours,
- pour 1 malade, enfin, la cure a été continue pendant 8 jours, puis s'est poursuivie de manière discontinue pendant 15 jours à raison de 5 jours sur 7.

En fait, il semble que la durée de la prise du médicament n'a que peu influé sur la hausse de la diurèse, car celle-ci

s'est sensiblement stabilisée à partir du 3ème jour du traitement ; la diurèse est ensuite restée sensiblement au même taux.

- TOLERANCE.

Nous l'avons envisagée sur les différents organes susceptibles d'être touchés, et il semble que la tolérance digestive pose le plus de questions, étant donné le mode de prescription du médicament.

La tolérance digestive a été excellente chez 22 malades sur 25, soit dans 88 % des cas. Pour les 3 derniers malades, cette tolérance a été une fois mauvaise, et 2 fois médiocre.

- Mauvaise chez Mme Lem... (n° 5) chez qui nous avons dû interrompre la médication au 5ème jour, en raison de troubles digestifs importants, à type de diarrhées et de vomissements.
- Médiocre à 2 reprises (n° 12 et 17) entraînant une fois des gastralgies rattachées au DEPLEXANTIL par la malade et l'autre fois de petits vomissements. Il faut toutefois souligner que la malade ayant eu des gastralgies est par ailleurs psychopathe connue, ce qui ne permet pas d'incriminer, à proprement parler, le DEPLEXANTIL.

En outre, sur les plans clinique et biologique, aucune intolérance cutanée, aucune modification hématologique, aucun signe de toxicité rénale n'a été observé.

Nous avons enfin envisagé le produit, sous l'angle de la tolérance humorale, c'est-à-dire de la modification de l'ionogramme sanguin. Celle-ci a été très faible. En effet, chez 7 malades pris au hasard et pour lesquels nous avons vérifié les taux de chlore, de sodium et de potassium plasmatique, nous avons toujours observé des chiffres sensiblement normaux pour la chlorémie (comprise entre 90 et 102 mEq/l) et pour la natrémie (comprise entre 140 et 145 mEq/l). Nous n'avons pas remarqué de déplétion potassique notable (kaliémie comprise entre 4 et 4,7 mEq), sauf pour un malade ayant une kaliémie à 3,8 mEq/l. Ceci confirme les études poursuivies par le Professeur PERRIN de Lyon qui montraient que, malgré l'absence de prise d'un sel potassique au

cours de l'emploi du DEPLEXANTIL, la baisse de la kaliémie était inférieure à 10 % du taux initial.

Il est certes difficile d'envisager uniquement l'un ou l'autre aspect de l'évolution d'un malade soumis à un traitement qui ne comprend que rarement, de nos jours, un seul médicament ; en effet, on peut, le plus souvent, obtenir de meilleurs résultats par l'association de plusieurs produits que par un seul, et la spécialité pharmaceutique vise de plus en plus au produit pur ou à l'association à minima pour ses produits.

Nous avons, toutefois, essayé de considérer "justement" le rôle de DEPLEXANTIL dans ses trois effets :

- sur les oedèmes,
- sur la diurèse,
- eupnéique tant subjectivement qu'objectivement.

- ACTION SUR LES OEDEMES.

Six de nos malades présentaient des oedèmes localisés, cinq d'entre eux aux memebres inférieurs et un aux membres supérieurs (observation n° 24), oedème secondaire à un syndrome de compression médiastinale par néoplasie du lobe supérieur du poumon droit.

Nous avons constaté un échec total (n° 5) par intolérance au produit. Et parmi les cinq malades ayant supporté le traitement nous avons observé :

- disparition complète des oedèmes dans deux cas (observations n° 8 et 20) ;
- fonte complète des oedèmes, mais réapparition vespérale après plusieurs heures d'orthostatisme dans un cas (observation n° 1);
- diminution notable des oedèmes avec perte de poids importante mais sans aller jusqu'à la fonte totale, en particulier chez ce porteur d'une compression médiastinale (observations n° 19 et n° 24).

ACTION SUR LA DIURESE.

Elle n'a pu être observée chez trois malades :

- l'une intolérante (n° 5) ne donnait aucune valeur appréciable ;
- les deux autres étaient traités à domicile (n° 9 et 22) et ne recueillant pas leurs urines de manière satisfaisante, ils n'apportaient pas de garanties suffisantes à notre étude.

On peut alors grouper les 22 malades restants en fonction de leur diurèse évaluée en pourcentage de hausse :

- 2 malades ont eu leur diurèse abaissée (observations n° 11 et 14), l'une sans cause apparente avec un passage de 1.250 à 700 cc par 24 heures. Pour l'autre malade, le problème se pose différemment ; celle-ci étant connue comme une malade plus mentale qu'asthmatique.

- 2 malades ont gardé une diurèse stationnaire (observations n° 10 et 18), l'action du DEPLEXANTIL ayant porté sur le seul effet eupnéique.

- 3 malades ont eu leur diurèse augmentée de moins de 40 %, parmi ceux-ci, on peut observer les résultats suivants :
  - = 1 malade a eu une hausse de 6,25 % ; elle a eu par ailleurs une tolérance médiocre, et aucune amélioration clinique ou spirographique (observation n° 17) ;
  - = 1 malade a une hausse de 15 % (observation n° 24) ;
  - = 1 malade a eu une hausse de 33 % (n° 19) ; ce résultat pouvant être considéré comme médiocre chez ce sujet porteur d'un coeur pulmonaire chronique, affection qui, selon le Professeur PERRIN, semble être une indication de choix à l'emploi de cette médication.

- 4 malades ont eu leur diurèse augmentée de 40 % (observations n° 7, 16, 21, 25).

Les onze malades restants ont eu leur diurèse augmentée de plus de 50 % :

- 4 malades ont eu une hausse de 50 % (observations n° 2, 3, 4, 13),

- 2 malades ont eu une hausse de 60 % (observations n° 6 et 15),
- 2 malades avec une hausse de 66 % (observations n° 1 et 12),
- 2 malades avec une hausse de 100 % (observations n° 8 et 23)
- 1 malade a eu une hausse de 250 % (observation n° 20).

On peut donc observer que sur 22 malades considérés,15 ont eu une augmentation de leur diurèse égale ou supérieure à 40 %, et 11 une diurèse égale ou supérieure à 50 %. Les autres observations pouvant être considérées comme négatives ou sans valeur suffisante pour être appréciées sur le plan de la diurèse.

Par ailleurs, nous avons également remarqué que la diurèse augmentait de façon appréciable jusqu'au 3ème jour après le début du traitement ; mais qu'ensuite la diurèse se stabilisait au taux ainsi obtenu.

Il nous a paru intéressant de comparer l'action diurétique du DEPLEXANTIL avec une autre médication diurétique prise comme référence chez 10 de nos malades. Nous avons choisi l'Acétazolamide dans 8 cas avec les résultats suivants :

- 2 résultats obtenus inférieurs avec le DEPLEXANTIL utilisé ensuite (observations n° 11 et 24),
- 2 diurèses provoquées analogues avec le DEPLEXANTIL (observations n° 10 et 18),
- 4 diurèses supérieures avec le DEPLEXANTIL (observations n° 1, 4, 19 et 24).

Nous avons choisi le Chlorothiazide chez 2 malades qui ont eu ensuite une diurèse supérieure avec le DEPLEXANTIL (observations n° 12 et 13).

Parmi ces 10 malades ainsi traités, avec un diurétique précédant l'action du DEPLEXANTIL, on constate toutefois que la hausse de la diurèse avec le DEPLEXANTIL a été à 3 reprises supérieure à 50 %. Il faut toutefois souligner que là, l'effet diurétique du DEPLEXANTIL a été, dans une certaine mesure, masqué par la thérapeutique diurétique antérieure.

Nous pouvons donc dire que le DEPLEXANTIL a un effet diurétique au moins égal, sinon supérieur aux autres diurétiques dans le cadre des malades de notre étude, c'està-dire parmi les insuffisants respiratoires chroniques.

- EFFET EUPNEIQUE.

Nous n'envisagerons le rôle eupnéique du DEPLEXANTIL que chez les sujets ayant parfaitement toléré la médication, ce qui porte à éliminer deux observations :

- l'observation n° 5 où la tolérance fut mauvaise et la 12 où la tolérance fut médiocre.

Parmi les observations restantes, nous avons envisagé cet effet eupnéique d'un double point de vue subjectif, en confrontant les effets ressentis par le patient, et d'autre part les effets mesurés sur les courbes spirographiques enregistrées avant et après DEPLEXANTIL.

Chez deux de nos malades (observations 16 et 17) qui ne présentaient que des crises de dyspnée paroxistique, le résultat a été totalement négatif tant sur les plans subjectif qu'objectif.

Voyons maintenant les effets observés chez les 21 malades ayant présenté une insuffisance respiratoire chronique :

- Le résultat a été totalement négatif sur les 2 plans dans 3 observations :
  - Mme Mir... (N° 14) est une asthmatique présentant un psychisme très particulier qui peut, à lui seul expliquer la négativité du résultat.
  - Mr Sto... (N° 22) présentait une néoplasie pulmonaire d'aggravation rapide sur un fond emphysémateux ancien.
  - Mr Cre... (N° 24) présentait également une néoplasie s'aggravant même sous radiothérapie.
- Chez 4 de nos malades (observations n° 6, 15, 19 et 20) la dyspnée s'est améliorée cliniquement, mais sans traduction spirographique, l'amélioration clinique ayant été particulièrement sensible chez Mr Gui... (N° 20).

- Enfin chez 14 de nos malades, l'effet a été favorable, tant sur les plans clinique que spirographique, mais il est vrai avec des valeurs variables :

= très bon pour les 2 effets dans 4 cas (observations n° 2, 7, 9, 21),

= Bon dans 9 cas pour un effet et très bon pour l'autre :

- meilleur sur la dyspnée que sur la courbe spirographique dans 4 cas (n° 4, 8, 10, 13)
- meilleur sur la courbe que sur la clinique dans 5 cas (observations n° 1, 11, 18, 23, 25).
- moyen sur les 2 effects dans un cas (observation n°3).

Donc, si les 18 des 21 malades considérés ont ressenti une amélioration clinique à leur trouble, 14 ont eu une amélioration de leur tracé spirographique, avec amélioration de la capacité vitale certes, mais surtout du volume expiratoire maxima par seconde, traduisant donc une régression de leur insuffisance respiratoire de type obstructif.

Il faut certes souligner le rôle joué par la corticothérapie chez certains de ces malades ; mais nous reviendrons sur ce sujet dans le cadre de l'étude des associations médicamenteuses à propos des 6 malades ayant bénéficié de cette thérapeutique, et ayant été amélioré.

Ensuite, et bien que ce ne soit strictement l'objet de notre étude qui se bornait à considérer l'évolution de sujets atteints d'affections primitivement respiratoires, nous envisagerons, comme nous l'avons dit plus haut, l'action du DEPLEXANTIL chez 6 sujets ayant un retentissement cardiaque, en éliminant le cas de Mme Lem... qui, malgré son insuffisance cardiaque droite, ne peut entrer ici, en raison de son intolérance totale au produit.

Chez tous, tant insuffisants cardiaques droits que gauches, nous avons eu une amélioration clinique de la dyspnée, cette amélioration s'étant accompagnée 4 fois sur 6 d'une amélioration de la courbe spirographique et, dans les mêmes proportions d'une fonte des oedèmes.

Pour être objectifs toutefois, il faut souligner le rôle vraisemblable joué par les traitements toni-cardiaques associés chez ces malades.

- ROLE DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES.

En dernier lieu, ce que nous remarquions chez les cardiaques quant à l'intérêt des associations médicamenteuses, est également vrai pour l'ensemble de nos malades, qui, sauf 4 exceptions, bénéficièrent d'une ou de plusieurs associations. Donc, les 21 autres malades ont bénéficié d'un traitement adjuvant que justifiait leur état clinique, traitement que dans la mesure du possible, nous avons réduit, voire supprimé dès que cela a été possible.

Envisageons d'abord ces 4 malades chez qui le DEPLEXANTIL a été utilisé seul :

- L'action a été positive dans 3 cas :
  = chez un bronchiteux chronique,
  = chez un emphysémateux pur, sans asthme intriqué,
  = chez un décompensé respiratoire subaigu.
- Par contre, elle a été négative, chez un vieil emphysémateux présentant une néoplasie pulmonaire.

Par contre, tous les autres malades se sont vus prescrire le DEPLEXANTIL, en association avec une ou plusieurs thérapeutiques : Corticoïdes, Théophylline, Toni-cardiaques, antibiotiques, conjointement même, chez certains de ces malades dont l'état l'exigeait.

Nous allons essayer de détailler ces associations en tenant compte de la possibilité d'associations multiples ; on relève alors :

- 10 associations DEPLEXANTIL-CORTICOIDES à doses modérées sous formes de Cortancyl (20 mg) ou de Triamcinolone (8 mg) ; les résultats furent favorables dans 6 cas sur 10 ; les échecs étant les suivants :
  = 2 échecs chez des malades semblant au-dessus de toute thérapeutique : N° 15 insuffisance respiratoire chronique rebelle ; N° 24 compression médiastinale d'origine néoplasique ;

= 1 échec étant à mettre sur le compte du psychisme très particulier de Mme Mir..., l'autre éant le fait d'un asthmatique bactérien ne présentant que des crises paroxystiques (observations n° 14 et 16).

- 14 associations DEPLEXANTIL-THEOPHYLLINE ou dérivés, où les résultats furent favorables dans 10 cas tant subjectivement que sur les tracés spirographiques. Parmi les 4 échecs, nous retrouvons là encore 3 des malades précédents chez qui les corticoïdes avaient été un échec (observations n° 14, 15, 16) ; de plus on a Mr Le... (observation n° 19) gros défaillant respiratoire chronique.

- 6 associations DEPLEXANTIL-ANTIBIOTIQUES non spécifiques ont été réalisées, apportant des résultats satisfaisants 5 fois sur 6 ; le seul échec étant celui de Mr Da S... (observation n° 16) déjà cité plus haut.

- 4 associations DEPLEXANTIL-TONI-CARIDAQUES majeurs ont donné des résultats, compte-tenu des 2 modes de prescription :
  - Soit OUABAINE intra-veineuse dans 2 cas de coeur pulmonaire chronique (observations n° 8 et 20),
  - Soit CEDILANIDE à raison de XL et LX gouttes par jour dans 2 décompensations cardio-respiratoires ; nous avons eu un bon résultat (observation n° 25) et le cas de Mme Le... (n° 5) qui, intolérante, ne permet pas de juger sainement.

- A 2 reprises nous avons associé des transuillisants (Chlordiazépoxide) ; le résultat fut favorable dans un cas (Observation n° 12) et nul dans l'autre cas (observation n° 17) compte-tenu de l'état psychique de la malade.

- Nous avons constaté une nette amélioration d'une insuffisance respiratoire de type obstructif par adjonction d'un sympatho-mimétique (observation n° 9).

oOo

Ainsi, sur nos 21 malades ayant bénéficié d'une association médicamenteuse, on trouve 16 résultats positifs, les échecs à considérer se retrouvant chez les mêmes malades, quelle que soit l'association envisagée. Ces échecs se décomposent en 3 malades au-dessus de toute ressource thérapeutique (observations 14, 15, 24) et 2 malades au psychisme assez particulier.

C O N C L U S I O N

L'association d'un salidurétique, le sel de Potassium de TECLOTHIAZIDE et d'un dérivé xanthique, l'ACEFYLLINATE de PIPERAZINE (DEPLEXANTIL) nous a semblé particulièrement intéressant chez les insuffisants respiratoires, quelle que soit, d'ailleurs, l'étiologie de leur affection.

Nous l'avons prescrit, à raison de 3 comprimés par jour, seul dans la mesure où l'état du malade le permettait, mais en fait le plus souvent en associations qui pouvaient être mixtes, avec des corticoïdes, des toni-cardiaques ou des dérivés de la Théophylline.

Nous avons été frappés par la très bonne tolérance du produit, tant digestive qu'humorale, ne nécessitant pas l'apport concomittant d'un sel de Potassium, étant donné la faiblesse de la déplétion potassique.

Et si, parmi les 25 malades étudiés, après avoir éliminé les trois qui étaient intolérants au produit, on considère que 18 ont été améliorés cliniquement, en fait c'est surtout sur les résultats spirographiques que l'on jugera l'amélioration.

Tous nos malades ont augmenté leur capacité vitale, sauf 2 qui sont restés sensiblement stationnaires dans ce domaine.

Le V.E.M.S. a augmenté chez 16 malades sur 21, les 5 autres ayant présenté par contre, une baisse sensible de cette valeur.

Le rapport V.E.M.S./C.V. qui exprime les variations réciproques des valeurs précédentes, a augmenté 10 fois, est resté stationnaire 4 fois et baissé 7 fois.

Le même volume résiduel (V.R.) a augmenté 11 fois, est resté stationnaire 3 fois et a baissé 5 fois. Toutefois, ses variations n'ont de valeur que considérées en fonction de celle de la capacité vitale, dans le rapport V.R./C.V.

Le rapport V.R./C.V. enfin a augmenté 3 fois, est resté staionnaire 7 fois et a baissé 9 fois.

En somme, ces chiffres traduisent une amélioration appréciable de l'état des malades considérés, portant surtout sur les augmentations de la capacité vitale et du volume expiratoire maxima par seconde, et d'autre part sur la diminution du rapport V.R./C.V.

L'effet diurétique a été appréciable chez 18 malades ; la hausse de la diurèse étant supérieure à 40 % chez 15 malades. Lié à cet effet diurétique, enfin, les oedèmes de 3 malades sur 5 ont disparu. Il faut toutefois souligner, en toute objectivité, le rôle joué par les toni-cardiaques ou les corticoïdes associés au produit considéré.

Ce médicament ne semble pas avoir de contre-indications propres, sinon celles habituelles liées aux néphropathies, ou aux hypokaliémies. En outre, et selon la tendance thérapeutique actuelle, on s'abstiendra de le conseiller chez la femme enceinte.

Les résultats d'ensemble de cette étude restent donc, malgré l'appoint thérapeutique externe, nettement favorables, comme le soulignait déjà le Professeur Agrégé PERRIN, tant par l'action diurétique hydro-minérale prolongée du produit, portant sur l'élimination élective du chlore et du sodium, sans perturbation du potassium plasmatique, qu'aussi par son excellent effet eupnéique.

En somme, cette association médicamenteuse (DEPLEXANTIL) par sa double action diurétique et eupnéisante, et par la faiblesse de ses effets secondaires, semble pouvoir être particulièrement indiquée dans nombre d'insuffisances respiratoires et d'insuffisances cardiaques isolées ou associées.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur LAROCHE

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- BLANCHET J. : Expérimentation d'un nouveau diurétique : Le CLOPAMIDE - Thèse de Méd. Clermont, 1964.

- DUBOIS de MONTREYNAUD J.M., MARION J., CASTELLA RIERA J. : L'asthme, l'ehphysème et les trachéo-bronchites - Archives de l'Institut Pasteur Hellenique, 1960.

- DUMON G., BROUILLET-GABRIEL M.T., PASQUET P. : Considérations cliniques sur l'association d'un diurétique sulfamidé et d'un dérivé xanthique dans le traitement des affections cardio-pulmonaires - Marseille Méd., 1964, 101, n° 12.

- GUILLEMAIN P. : Les médications diurétiques actuelles - Rev. du Prat. 1960, 10, 3732-3740.

- GUILLEMAIN P. : Modes d'action comparée des différents diurétiques - Rev. Prat. 1964, 14, 4059-4078.

- HAZARD R., CHEYMOL J. , LEVY J., BOISSIER J.R., LECHAT P. : Manuel de Pharmacologie, Masson, Paris 1964.

- KAUFMANN H. : Expertise clinique des dragées Ref. 27 B (DEPLEXANTIL) - Dossier clinique n° 1.

- KAUFMANN H. : Expertise clinique des dragées réf. 27 B (DEPLEXANTIL) - Dossier clinique n° 2.

- KOCHMANN S., DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M. : Intérêt de l'association d'un salidiurétique et d'un dérivé xanthique en Pneumologie - (à paraître).

- MIGONE L. : Les diurétiques modernes et la physiologie rénale - Gaz. Med. de France 1964, 71, 411-438.

- PERRIN A. : Etude clinique sur le DEPLEXANTIL - Lyon 1964.

- PERRIN A., VERNEYRE H., ARON M.,AZOULAY L. : De l'intérêt de l'association d'un dérivé de la Théophylline avec un sulfamide diurétique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque - Vie Med. M.T. 1964, 10, 1623-1630.

- PITTS R.F., SARTORIUS O.W. : Mechanism of action and therapeutic use of diuretics - Pharm. Rev. 1950, 2, 161-226.

- SADOUL P., LACOSTE J., SAUNIER C. : Exploration fonctionnelle respiratoire - E.M.C. 6000 P. 10.

- SIMONNET H. : Expertise Pharmacologique des dragées 27 B - Paris 1962.

- SIMONNET H. : Expertise Toxicologique du "DEPLEXANTIL" - Paris 1962.

- TISSEYRE J.P. : Contribution à l'étude des sulfamides diurétiques et plus précisément de l'Isobutyl-Benzothiadiazine - Thèse de Med. Paris, 1961.

-=-=-=-=-

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90